



INHIBIDORES DE LA INTEGRASA: EFICACIA Y SEGURIDAD EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH

TESIS DOCTORAL

PURIFICACIÓN CID SILVA
A CORUÑA, 2019

TESIS DOCTORAL

Inhibidores de la integrasa: eficacia y seguridad en el tratamiento de pacientes con infección por VIH

Esta memoria ha sido presentada para optar al grado de Doctor en Ciencias de la Salud por la Universidad de A Coruña por la licenciada:

Purificación Cid Silva

Directoras de Tesis:

Dra. Eva Poveda López

Doctora en Microbiología Médica
Grupo de Virología y Patogénesis.
Instituto Investigación Sanitaria Galicia Sur

Dra. Ángeles Castro Iglesias

Doctora en Medicina y Cirugía.
Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.
Dpto. de Fisioterapia, Medicina y Ciencias Biomédicas. Facultad Ciencias de la Salud.
Universidade da Coruña.



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Las directoras de esta tesis doctoral, Dña. Eva Poveda López y Dña. Ángeles Castro Iglesias

CERTIFICAN:

Que Dña. Purificación Cid Silva, Licenciada en Farmacia por la Universidad de Santiago de Compostela, ha realizado en el Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, y en el Grupo de Virología Clínica del Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña, y bajo su dirección, el trabajo “INHIBIDORES DE LA INTEGRASA: EFICACIA Y SEGURIDAD EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH”, el cual, reúne todas las condiciones para ser presentado como Tesis Doctoral, en la modalidad compendio por artículos de investigación.

Y para que así conste, firman el presente certificado en A Coruña, a 31 de Enero de 2019.

Dra. Eva Poveda López
Directora

Dra. Ángeles Castro Iglesias
Directora

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su apoyo y ayuda han contribuido a llevar a cabo esta tesis doctoral:

A mis directores de tesis, la Dra. Eva Poveda López y la Dra. Ángeles Castro Iglesias.

A la Dra. Eva Poveda, por empujarme a la aventura de la tesis doctoral y haberme guiado durante esta etapa. Haber podido aprovechar su conocimiento en el área de investigación ha sido una gran oportunidad. Gracias por el entusiasmo y paciencia.

A la Dra. Ángeles Castro, por el apoyo y estímulo constante y hacer fácil lo que en muchas ocasiones parecía difícil. Agradecerle el estrecho seguimiento de mis pasos en el programa de doctorado. Gracias por los sabios consejos y generosidad.

A todo el Grupo de Virología Clínica, porque con su trabajo y colaboración son un estímulo constante para continuar trabajando en equipo.

A Dña. Vanesa Balboa Barreiro, por su esfuerzo, disponibilidad y colaboración en el análisis estadístico de datos. Muy agradecida por su paciencia y buen hacer.

A Dña. Isabel Martín Herranz, por darme la oportunidad de formar parte del Servicio de Farmacia del CHU A Coruña y apoyarme en la realización de la tesis. Por ser ejemplo de lucha y fuerza en momentos difíciles y ejemplo de profesionalidad.

A D. Luis Margusino Framiñán, por todas sus enseñanzas desde los inicios de mi formación especializada. Por haber confiado en mí para compartir el área de atención farmacéutica a pacientes con patologías víricas, área en la que ha estado desde sus inicios profesionales y en la que es un referente. Por escucharme, aconsejarme, apoyarme y ser colaboración fundamental en la elaboración de esta tesis.

A todos los que han sido y son mis compañeros del Servicio de Farmacia del CHUAC, que me han apoyado y lo continúan haciendo en mi aprendizaje clínico-farmacéutico. Agradecer su compañerismo, paciencia y trato excepcional.

A todos mis amigos, por formar parte de mi día a día. Con su constante apoyo, compartiendo alegrías, tristezas y preocupaciones son motores de mi vida.

A toda mi familia, por su apoyo y cariño transmitido. Por su fuerza para superar momentos difíciles, por transmitir su alegría y mantener siempre la ilusión de continuar todos juntos por el mismo camino.

A mis padres, por su enorme cariño, apoyo incondicional y comprensión. Han sido para mí ejemplo de humildad, honestidad, generosidad y trabajo. Ellos son los pilares de mi vida y las palabras nunca podrán expresar todo lo que siento por ellos. Esta tesis es fruto de su esfuerzo en mi educación.

A Bruno, por su gran corazón y estar incondicionalmente siempre a mi lado en los buenos y malos momentos, animándome siempre a continuar y sonreír a cada paso. Le doy las gracias por todos los esfuerzos que ha hecho por estar a mi lado, hacerme feliz constantemente y querer formar una familia a mi lado.

Muchas Gracias.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	1
RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	17
1.1 Características del Virus de la Inmunodeficiencia Humana	19
1.1.1 Estructura del VIH-1	19
1.1.2 Ciclo replicativo del VIH-1	21
1.1.3 Variabilidad genética del VIH-1.....	23
1.2 Epidemiología de la Infección por VIH	28
1.3 Tratamiento Antirretroviral: Indicaciones de Tratamiento y Fármacos Antirretrovirales Disponibles	30
1.3.1. Inhibidores de la Integrasa.....	34
1.3.2. Inhibidores de la transcriptasa inversa.....	39
OBJETIVOS	45
PACIENTES Y MÉTODOS	49
3.1 Población de Estudio	51
3.2 Definiciones de los parámetros evaluados.....	51
3.3 Análisis estadístico	54
3.4 Consideraciones éticas y legales	55
Estudio I. Experiencia clínica con los inhibidores de la integrasa Dolutegravir y Elvitegravir en pacientes infectados por el VIH: eficacia, seguridad y tolerancia	57
Estudio II. Respuesta inicial al tratamiento en pacientes infectados por el subtipo F del VIH que han iniciado tratamiento antirretroviral basado en inhibidores de la integrasa	67
Estudio III. Impacto del uso de tenofovir alafenamida fumarato vs tenofovir disoproxil fumarato en el perfil lipídico, ambos coformulados con elvitegravir, cobicistat y emtricitabina	77
DISCUSIÓN	93
7.1 Discusión Estudio I	95
7.2 Discusión Estudio II.....	99
7.3 Discusión Estudio III.....	105
CONCLUSIONES	113
BIBLIOGRAFÍA	119
ANEXOS	133
ANEXO 1. Publicaciones surgidas de esta tesis	135
ANEXO 2. Comunicaciones presentadas en congresos nacionales e internacionales	137

ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
BIC	Bictegravir
BID	Fármaco o pauta de tratamiento administrada dos veces al día
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
COBI	Cobicistat
CoRIS	Cohorte de la Red de Investigación en SIDA
CRF	Circulating recombinant forms
CT	Colesterol total
ddI	Didanosina
DHHS	Department of Health and Human Services
DTG	Dolutegravir
d4t	Estavudina
EACS	European AIDS Clinical Society
EMA	European Medicines Agency
EVG	Elvitegravir
EVG/c	Elvitegravir/cobicistat
EVG/c/FTC/TAF	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato
EVG/c/FTC/TDF	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato
FDA	Food and Drug Administration
FTC	Emtricitabina
GeSIDA	Grupo de Estudio de SIDA (Sociedad Española Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica)
gp-P	Glicoproteína P
HDL-C	Colesterol HDL (High density lipoprotein)
HSH	Hombres que tienen sexo con hombres
INI	Inhibidores de la integrasa
IP	Inhibidores de la proteasa
IP/p	Inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir o cobicistat
ITIAN	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos
ITINN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos
LDL-C	Colesterol LDL (Low density lipoprotein)
QD	Fármaco o pauta de tratamiento administrada una vez al día
RAL	Raltegravir
SIDA	Síndrome de la inmunodeficiencia humana adquirida
TAF	Tenofovir alafenamida fumarato
TAR	Tratamiento antirretroviral
TDF	Tenofovir disoproxil fumarato
TFV	Tenofovir
TFV-DP	Tenofovir difosfato
TG	Triglicéridos
UDVP	Usuarios de drogas por vía parenteral
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
WHO	World Health Organization
ZDV	Zidovudina

RESUMEN

Resumen

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) utiliza diferentes tipos de células como blanco de infección siendo los linfocitos T CD4+ su principal diana. La infección por VIH es capaz de producir un deterioro progresivo del sistema inmunológico que conduce a la aparición de enfermedades definitorias del síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA).

La introducción de la terapia antirretroviral (TAR) de alta eficacia ha cambiado drásticamente el pronóstico de la infección por VIH, con una disminución significativa de la morbilidad y la mortalidad relacionada con el SIDA y convirtiéndola en una patología crónica.

La evolución de la infección por el VIH en países con acceso a tratamiento está condicionada por diferentes factores: relacionados con el paciente (ejemplos son los factores epidemiológicos, situación inmunológica, adherencia al tratamiento), con el virus (ejemplos son la carga viral plasmática, presencia de mutaciones de resistencia) o con los fármacos antirretrovirales (ejemplos son la eficacia, tolerabilidad, resistencias, interacciones).

En la actualidad las guías clínicas nacionales e internacionales recomiendan tratar a todos los pacientes infectados por el VIH independientemente de su estado inmunológico. Las pautas recomendadas en el momento actual para el tratamiento de inicio en la infección por el VIH consisten en una combinación de tres fármacos que incluyen dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos (ITIAN) asociados a un inhibidor de la integrasa (INI) o un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINN) o un inhibidor de la proteasa potenciado (IP). Basándose en el buen perfil de eficacia y seguridad demostrado en ensayos clínicos, los INI (raltegravir, elvitegravir, dolutegravir y bictegravir) se

han posicionado como opciones preferentes frente al resto de familias, adquiriendo gran relevancia su uso en la práctica clínica.

Por lo tanto, es importante conocer las características epidemiológicas, clínicas y virológicas, así como el perfil de eficacia y tolerabilidad de tratamientos antirretrovirales basados en inhibidores de la integrasa en nuestra área sanitaria para establecer y optimizar las estrategias de manejo clínico de los pacientes con infección por VIH.

En la presente tesis se desarrollan tres estudios:

- **Estudio 1.** Describió las características epidemiológicas, clínicas e inmunoviroológicas y analizó la eficacia y tolerabilidad del tratamiento antirretroviral en los pacientes con infección por VIH en los que fueron prescritos los INI Dolutegravir (DTG) y Elvitegravir/cobicistat (EVG/c) en el área sanitaria de A Coruña durante el período Enero 2015 a Enero 2017.

Más del 90% de los pacientes naïve y pretratados tuvieron supresión virológica a las 48 semanas del inicio del tratamiento. Durante el seguimiento, se observó un alto porcentaje de abandonos por efectos adversos, no descritos previamente en ensayos clínicos, especialmente con DTG (10.2%). Concretamente, el sexo femenino y recibir tratamiento con DTG se identificaron como factores de riesgo para la interrupción por efectos adversos en la población estudiada. En el caso de DTG las interrupciones de tratamiento se relacionaron principalmente con alteraciones neuropsiquiátricas (70.4%) y para EVG/c con molestias gastrointestinales (50.0%). Se identificaron como factores de riesgo de suspensión de tratamiento debido a efectos adversos neuropsiquiátricos las terapias basadas en DTG, especialmente en combinación con los ITIAN abacavir/lamivudina.

- **Estudio 2.** Evaluó la respuesta virológica en pacientes VIH naïve que iniciaron tratamiento antirretroviral basado en INI desde enero de 2015 hasta febrero de 2017 y que

estaban infectados con los dos subtipos genéticos más frecuentes en nuestra población, el subtipo B (54.4%) y el subtipo F (27.2%). La tasa de supresión virológica fue significativamente menor en los pacientes infectados por el subtipo F del VIH en comparación con los pacientes infectados por el subtipo B en la semana 12 (25.0% vs. 75.0%) y 24 (59.1% vs. 95.0%) de tratamiento. La infección por subtipo F fue el único factor predictor independiente de una peor respuesta al tratamiento con INI en la semana 24.

- **Estudio 3.** Evaluó las modificaciones en el perfil lipídico de los pacientes VIH naïve y pretratados que iniciaron tratamiento con EVG/c/FTC/TAF y EVG/c/FTC/TDF desde enero 2015 hasta enero 2018. Los pacientes que iniciaron tratamiento con EVG/c/FTC/TAF tuvieron un empeoramiento de los valores de colesterol total, LDL-C y triglicéridos tras 48 semanas de tratamiento; no hubo cambios significativos en estos parámetros en el grupo a tratamiento con EVG/c/FTC/TDF. En el seguimiento de los pacientes del grupo con EVG/c/FTC/TAF se comprobó que un alto porcentaje tuvo niveles de lípidos por encima del rango normal a las 48 semanas (un 63.1% niveles por encima del rango normal de colesterol total y un 56.2% de LDL-C) y un 11.9% de los pacientes en este grupo tuvieron que recibir fármacos hipolipemiantes. En el análisis multivariante realizado en este grupo, el cociente colesterol total/HDL-C durante las primeras 48 semanas de tratamiento, se asoció con una mayor probabilidad de prescripción de hipolipemiantes [OR 1.6 (95% CI 1.12–2.52); p=0.011].

En resumen, los resultados obtenidos durante el desarrollo de esta tesis han permitido un conocimiento detallado de la eficacia y seguridad de los fármacos antirretrovirales basados en INI en nuestra área sanitaria. Entre los principales hallazgos encontrados hay que destacar el alto porcentaje de abandonos por efectos adversos no descritos previamente en ensayos clínicos, especialmente con DTG (10.2%), la peor respuesta virológica de los pacientes infectados

por el subtipo F del VIH a los INI, en comparación con el subtipo B, y el empeoramiento del perfil lipídico cuando los pacientes reciben EVG/c/FTC/TAF.

Resumo

O virus da inmunodeficiencia humana (VIH) utiliza diferentes tipos de células como branco de infección sendo os linfocitos T CD4+ a súa principal diana. A infección por VIH é capaz de producir un deterioro progresivo do sistema inmunolóxico que conduce á aparición de enfermidades definitorias do síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA).

A introdución da terapia antirretroviral (TAR) de alta eficacia cambiou drasticamente o prognóstico da infección por VIH, con unha diminución significativa da morbilidade e a mortalidade relacionada co SIDA e converténdoa nunha patoloxía crónica.

A evolución da infección polo VIH en países con acceso ó tratamento está condicionada por diferentes factores: relacionados co paciente (exemplos son factores epidemiolóxicos, situación inmunolóxica, adherencia ó tratamento), co virus (exemplos son a carga viral plasmática, presenza de mutacións de resistencia) ou cos fármacos antirretrovirales (exemplo son a eficacia, tolerabilidade, resistencias, interaccións).

Na actualidade as guías clínicas nacionais e internacionais recomendan tratar a todos os pacientes infectados polo VIH independentemente de seu estado inmunolóxico. As pautas recomendadas no momento actual para o tratamento de inicio na infección polo VIH consisten na combinación de tres fármacos que inclúen dous inhibidores da transcriptasa inversa análogos de nucleósidos ou nucleótidos (ITIAN) asociados a un inhibidor da integrasa (INI) ou un inhibidor da transcriptasa inversa non análogo de nucleósido (ITINN) ou un inhibidor da proteasa potenciado (IP). Baseándose no bo perfil de eficacia y seguridade demostrado nos ensaios clínicos, os INI (raltegravir, elvitegravir, dolutegravir e bictegravir) posicionáronse como opcións preferentes fronte ó resto de familias, adquirindo gran relevancia o seu uso na práctica clínica.

Polo tanto, é importante coñecer as características epidemiolóxicas, clínicas e virolóxicas, así como o perfil de eficacia e tolerabilidade da terapia antirretroviral baseada en INI na nosa área sanitaria para establecer e optimizar as estratexias de manexo clínico dos pacientes con infección por VIH.

Na presente tese desenrólanse tres estudos:

- **Estudo 1.** Analizáronse as características epidemiolóxicas, clínicas e inmunoviolóxicas e a eficacia e tolerabilidade do tratamento antirretroviral nos pacientes con infección por VIH nos que foron prescritos os INI Dolutegravir e Elvitegravir/cobicistat na área sanitaria da Coruña durante o período xaneiro 2015 a xaneiro 2017.

Mais do 90% dos pacientes naïve e pretratados tiveron supresión virolóxica ás 48 semanas de iniciar o tratamento. Durante o seguimento, observouse un alto porcentaxe de abandonos por efectos adversos non descritos previamente nos ensaios clínicos, especialmente con DTG (10.2%). Concretamente, o sexo feminino e o tratamento con DTG se identificaron como factores de risco para a interrupción por efectos adversos. No caso de DTG, as interrupcións de tratamento se relacionaron principalmente con alteracións neuropsiquiátricas (70.4%) e EVG/c con molestias gastrointestinais (50.0%). Identificáronse como factores de risco de suspensión do tratamento debido a efectos adversos neuropsiquiátricos as terapias baseadas en DTG, especialmente en combinación cos ITIAN abacavir/lamivudina.

- **Estudo 2.** Avaliouse a resposta virolóxica en pacientes VIH naïve que iniciaron tratamento antirretroviral baseado en INI desde xaneiro de 2015 hasta febreiro de 2017 e que estaban infectados cos dous subtipos xenéticos máis frecuentes na nosa poboación, o subtipo B (54.4%) e o subtipo F (27.2%). A taxa de supresión virolóxica foi significativamente menor nos pacientes infectados polo subtipo F do VIH en comparación cos pacientes infectados polo

subtipo B na semana 12 (25.0% vs. 75.0%) e 24 (59.1% vs. 95.0%) do tratamento. A infección polo subtipo F foi o único factor predictor independente de unha peor resposta ó tratamento con INI na semana 24.

- **Estudo 3.** Avaliáronse as modificacións no perfil lipídico dos pacientes VIH naïve e pretratados que iniciaron tratamento con EVG/c/FTC/TAF e EVG/c/FTC/TDF dende xaneiro 2015 ata xaneiro 2018. Os pacientes que iniciaron tratamento con EVG/c/FTC/TAF tiveron un empeoramento dos valores de colesterol total, LDL-C e triglicéridos tras 48 semanas de tratamento; non houbo cambios significativos nestes parámetros no grupo a tratamento con EVG/c/FTC/TDF. No seguimento dos pacientes do grupo con EVG/c/FTC/TAF comprobouse que un alto porcentaxe tivo niveis de lípidos por encima do rango normal ás 48 semanas (63.1% niveis por encima do rango normal de colesterol total e 56.2% de LDL-C) e un 11.9% dos pacientes neste grupo tiveron que recibir fármacos hipolipemiantes. No análise multivariante realizado neste grupo, o cociente colesterol total/HDL-C durante as primeiras 48 semanas de tratamento asociouse con una maior probabilidade de prescrición de hipolipemiantes [OR 1.6 (95% CI 1.12–2.52); p=0.011].

En resumo, os resultados obtidos durante o desenrolo desta tese permitiron un coñecemento detallado da eficacia e seguridade dos tratamentos antirretrovirais baseados en INI nos pacientes tratados de nosa área sanitaria. Entre os principais achados hai que destacar o alto porcentaxe de abandonos por efectos adversos non descritos previamente en ensaios clínicos, especialmente con DTG (10.2%), a peor resposta virolóxica dos pacientes infectados polo subtipo F do VIH ós inhibidores da integrasa en comparación co subtipo B e o empeoramento do perfil lipídico cando os pacientes reciben EVG/c/FTC/TAF.

Abstract

Human immunodeficiency virus (HIV) uses different types of cells as a target of infection, with CD4+ T lymphocytes being the main target. HIV infects cells of the immune system, destroying or impairing their function. Infection with the virus results in progressive deterioration of the immune system, leading to the appearance of diseases defining the acquired immune deficiency syndrome (AIDS).

The introduction of high-efficacy antiretroviral therapy (ART) has drastically changed the prognosis of HIV infection, with a significant reduction in AIDS-related morbidity and mortality, making HIV infection a chronic disease.

The evolution of HIV infection in countries with access to treatment is conditioned by several factors: related to the patient (i.e. epidemiological factors, immunological status, adherence to treatment), to the virus (i.e. plasma viral load, presence of drug resistance mutations) or to antiretroviral drugs (i.e. efficacy, tolerability, interactions).

Nowadays, national and international clinical guidelines recommend treating all HIV-infected patients regardless of their immunological status. National and international guidelines for initial treatment of HIV-infected patients recommend the use of two nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) plus a third active drug: an integrase strand transfer inhibitor (INSTI), a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), or a boosted protease inhibitor (PI). Based on the good efficacy and safety profile demonstrated in clinical trials, the INSTI (raltegravir, elvitegravir, dolutegravir and bictegravir) have been positioned as preferred options compared to the rest of families, acquiring great relevance its use in clinical practice.

Therefore, it is important to know the epidemiological, clinical and virological characteristics, as well as the efficacy and tolerability of antiretroviral therapy based on INI in our health area to establish and optimize the clinical management strategies of HIV patients.

In this thesis, three studies have been developed:

- **Study 1.** Epidemiological, clinical and immunovirological characteristics, and efficacy and tolerability of antiretroviral treatment in HIV patients with Dolutegravir and Elvitegravir/cobicistat prescription in the health area of A Coruña during the period January 2015 to January 2017 were described.

More than 90% of naïve and experienced patients had virological suppression after 48 weeks of treatment. During follow-up, a high percentage of adverse events discontinuations not previously described in clinical trials has been observed, especially with DTG (10.2%). Female gender and DTG treatment were identified as risk factors for AE discontinuation. In the case of DTG, treatment interruptions were mainly related to neuropsychiatric disturbances (70.4%) and EVG/c with gastrointestinal discomfort (50.0%). DTG-based therapies, especially in combination with the NRTI abacavir/lamivudine, were associated with an increased risk of treatment discontinuation due to neuropsychiatric adverse events.

- **Study 2.** Virological response in HIV naïve patients who initiated antiretroviral treatment based on INSTI from January 2015 to February 2017 and who were infected with the two most frequent genetic subtypes in our population, subtype B (54.4%) and subtype F (27.2%), were evaluated. Virological response rates to antiretroviral therapy based on integrase inhibitor were significantly lower among F subtypes compared with B subtypes at weeks 12 (25.0% vs. 75.0%) and 24 (59.1% vs. 95.0%). Subtype F was independently associated with poor virological response to INI-based regimens at 24 weeks.

- **Study 3.** Changes in the lipid profile of naïve and experienced HIV patients who started treatment with EVG/c/FTC/TAF and EVG/c/FTC/TDF from January 2015 to January 2018 were evaluated. A significantly negative influence in the lipid profile parameters were observed after 48 weeks of treatment with EVG/c/FTC/TAF, while these parameters remained stable in the EVG/c/FTC/TDF group. During follow-up, a greater proportion of patients had lipid levels above the normal range (63.1% TC, 56.2% LDL-C) and new lipid-modifying drugs were prescribed (11.9%) in the EVG/c/FTC/TAF group. In this group, the mean total cholesterol to HDL-C ratio in the first 48 weeks of the study treatment was associated with a higher likelihood of lipid-lowering prescription in multivariate analysis [OR 1.6 (95% CI 1.12–2.52); p=0.011].

In summary, the results obtained during the development of this thesis have allowed a detailed knowledge of the efficacy and safety of INSTI-based regimens in patients of our health area. Among the main findings, we must highlight the high percentage of discontinuations due to adverse events not previously described in clinical trials, especially with DTG (10.2%), the worst response to the INSTI in subtype F HIV infected patients compared with subtype B and the worsening of lipid profile when patients receive EVG/c/FTC/TAF.

INTRODUCCIÓN

1.1 Características del Virus de la Inmunodeficiencia Humana

El virus de la inmunodeficiencia humana o VIH ha sido identificado como el agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida o SIDA y clasificado según la taxonomía viral dentro de la familia Retroviridae, género Lentivirus [Barré-Sinoussi *et al.* 1983; Gallo *et al.* 1983]. El VIH tiene como objetivo el sistema inmunológico, concretamente su principal diana son los linfocitos T CD4+, que es capaz de deteriorar progresivamente hasta llegar a un estado de inmunodeficiencia que hace más susceptible al individuo de sufrir infecciones por microorganismos oportunistas lo que se conoce como estadio SIDA.

1.1.1 Estructura del VIH-1

Morfológicamente, los viriones del VIH son esféricos, con un diámetro de aproximadamente 110 nm. Están rodeados por una envuelta lipídica de origen celular que rodea una cápside icosaédrica viral. Dicha cápside o core contiene a su vez una nucleocápside helicoidal que alberga el material genético del virión (**figura 1**).

La envuelta viral está formada por una bicapa lipídica en la que se insertan las glicoproteínas gp120 y gp41, ambas codificadas por el gen *env* de la envuelta viral. A continuación, se encuentra la matriz formada por la proteína p17 (MA o de la matriz), seguida de la cápside viral formada por la proteína p24 (CA o de la cápside) y estabilizada por la proteína p6. El material genético del virus, formado por dos copias de ácido ribonucleico (ARN), se localiza dentro de la cápside viral en interacción con la proteína p7 (NC o de la nucleocápside). Además, las enzimas esenciales para la replicación viral, la transcriptasa inversa, la proteasa y la integrasa así como las proteínas reguladoras (Tat, Rev, Nef, Vif, Vpr y Vpu) se encuentran en el interior de la cápside [Emerman *et al.* 1998; Varmus *et al.* 1998; Seelamgari *et al.* 2004].

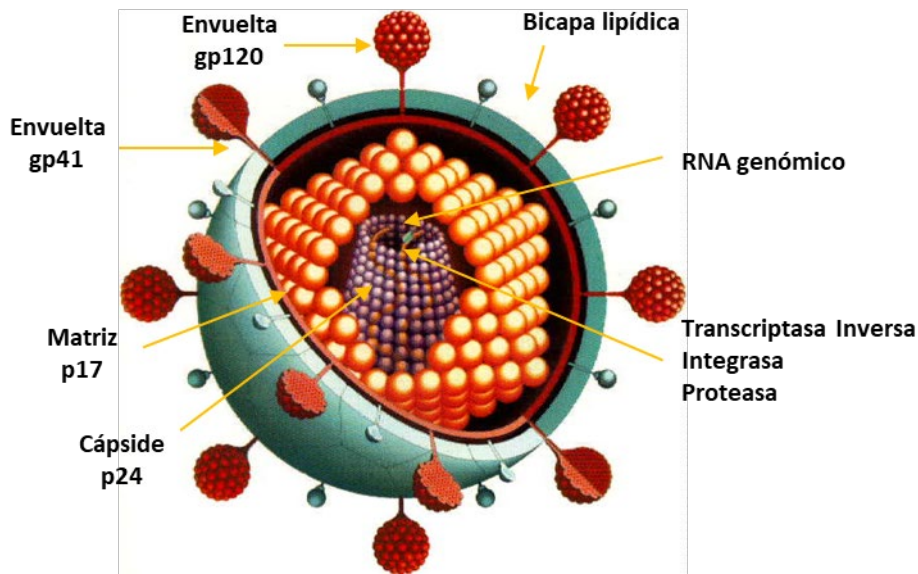


Figura 1. Estructura del virión del VIH-1

Fuente: imagen modificada de presentación publicada por Amado Vilches. <https://slideplayer.es/slide/3940215/>

El genoma del VIH consiste en una hebra de ARN de aproximadamente 9719 nucleótidos de longitud, lineal, no segmentada, de cadena sencilla y polaridad positiva. En cada partícula vírica hay dos copias idénticas de esta molécula de ARN genómico, cuyos extremos 5' están unidos entre sí por puentes de hidrógeno, lo que hace de la familia de los retrovirus los únicos virus animales cuyo genoma es diploide.

Estructuralmente, el genoma del VIH está formado por tres genes principales (**figura 2**): *gag* y *env* codifican las proteínas estructurales, mientras que *pol* codifica las enzimas virales esenciales para el ciclo replicativo; adicionalmente, 6 genes codifican las proteínas reguladoras (Tat, Rev, Nef, Vif, Vpr y Vpu). Las secuencias repetidas largas (LTR), no codificantes, flanquean los extremos 3' y 5' del genoma viral, donde se encuentran regiones reguladoras esenciales para el ciclo replicativo del virus [Karpas A. 2004].

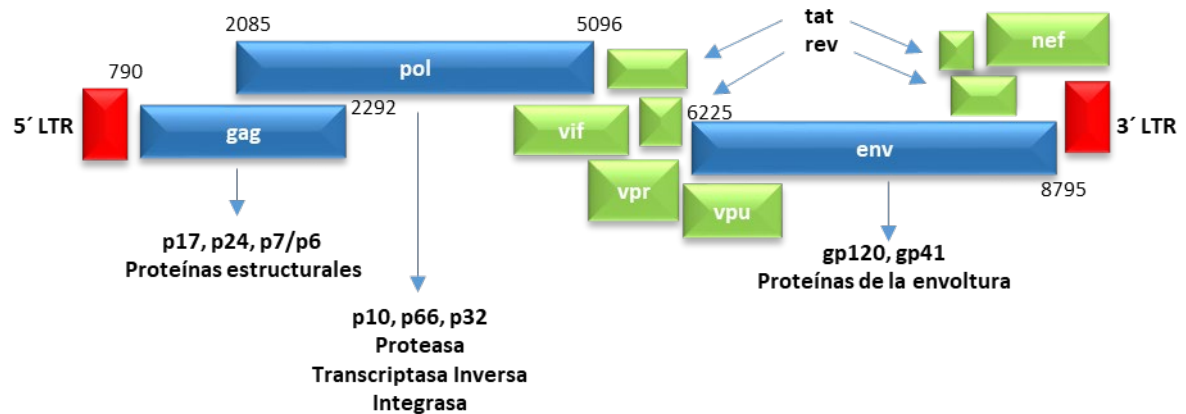


Figura 2. Estructura del genoma del VIH-1

Fuente: imagen modificada de Adriana María Salazar Montes, Ana Soledad Sandoval Rodríguez, Juan Socorro Armendáriz Borunda: Biología Molecular. Fundamentos y aplicaciones en las ciencias de la salud. www.accessmedicina.com

1.1.2 Ciclo replicativo del VIH-1

El ciclo replicativo del VIH-1 se puede dividir en las siguientes etapas (**figura 3**) [Levy *et al.* 1993]:

- a. **Entrada del virus en la célula diana.** Tras la unión de la glicoproteína de la envuelta gp120 con el receptor celular CD4 y con un receptor celular de quimiocinas, CCR5 o CXCR4.
- b. **Decapsidación.** La unión previa provoca un cambio conformacional en la glicoproteína gp41 que promueve la fusión entre las membranas viral y celular, permitiendo la liberación de la cápside viral en el interior celular, y como consecuencia de ello, la liberación de su material genético.
- c. **Transcripción inversa.** Constituye el procesamiento del genoma viral desde ARN monohebra a ADN bicatenario, también llamado proviral. Esta etapa está catalizada por la enzima viral transcriptasa inversa.

- d. **Integración.** El complejo de preintegración del núcleo se forma en el citosol a partir del ADN viral bicatenario, la integrasa, la transcriptasa inversa, la matriz, Vpr y la proteína celular HMG-1. Este complejo migra al núcleo donde la integrasa inserta el material genético viral en el celular. Tras su integración, el VIH puede permanecer latente, o bien iniciar su replicación masiva, con el consiguiente efecto citopático.

- e. **Transcripción de los genes provirales y procesamiento de los transcritos primarios hasta ARN genómico viral y ARN mensajero viral.** A continuación, se produce la traducción masiva de los ARN mensajero a las distintas proteínas virales en el citoplasma.

- f. **Síntesis, circulación y procesamiento de las proteínas.** En el retículo endoplásmico, se sintetiza la proteína viral env (gp160), que produce complejos triméricos (gp41-gp120) que son transportados a la membrana plasmática celular, donde se integran. Las poliproteínas gag, y en menor proporción, gag-pol, se asocian a la membrana celular a través de la interacción con la cola citoplasmática de gp41.

- g. **Ensamblaje.** Fase en la que las proteínas y moléculas de ARN virales se aproximan a la membrana celular para la formación del virión. Se han descrito afinidades entre algunas de las proteínas virales entre sí y con el ARN genómico viral, aunque la mayor parte de este proceso es aún desconocido.

- h. **Gemación.** Una extensión de la membrana celular que contiene los componentes virales agrupados en la fase anterior se separa del resto de la célula dando lugar al nuevo virión.

- i. **Maduración.** Liberado el virión de la célula infectada se activa la proteasa viral que procesa las proteínas gag y gag-pol, dando lugar a las proteínas estructurales MA, CA, NC y p6, cuyo reordenamiento formará la partícula viral madura.

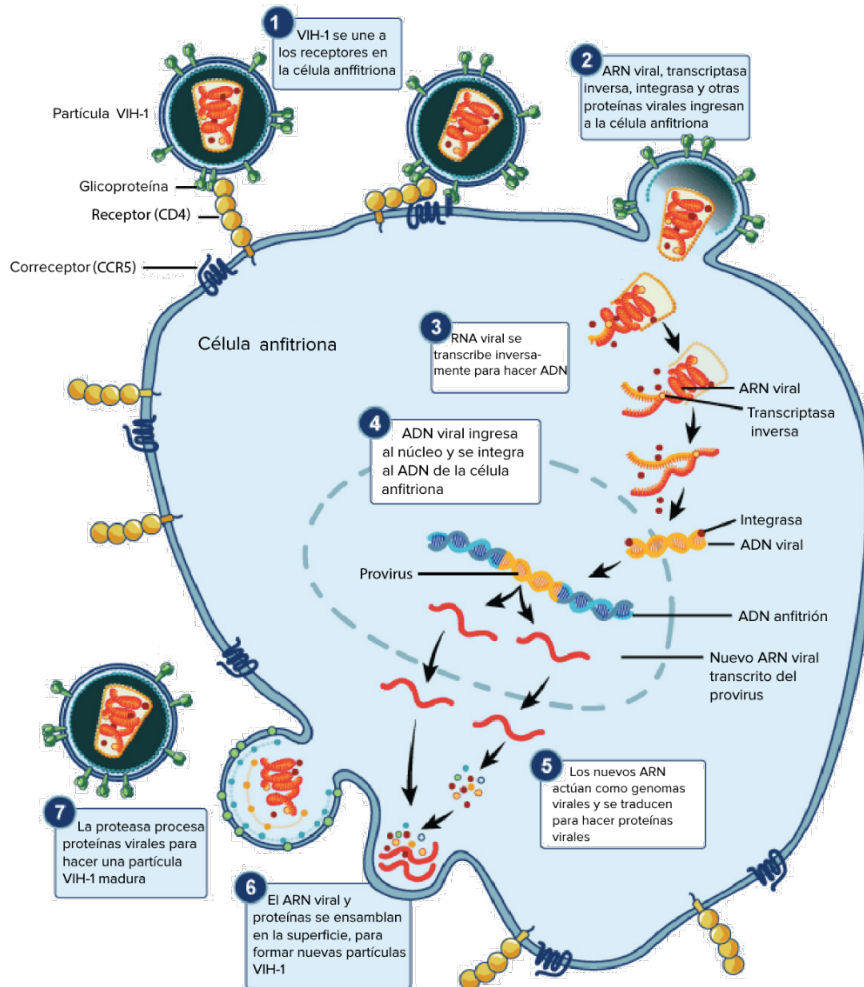


Figura 3. Ciclo replicativo del VIH-1.

Fuente: imagen original de <https://es.khanacademy.org/science/biology/biology-of-viruses/virus-biology/a/animal-viruses-hiv>. Corresponde a una imagen modificada de "Prevención y tratamiento de infecciones virales: Figura 4", por OpenStax College, Biology (originalmente de NIAID, NIH), CC BY 4.0.

1.1.3 Variabilidad genética del VIH-1

La infección por VIH se caracteriza por presentar una amplia variabilidad genética debido a mecanismos entre los que se encuentran la alta tasa de replicación viral (del orden de 10^9 partículas víricas/día), la alta tasa de error de la transcriptasa inversa que carece de actividad correctora de copia (confiere una tasa de mutación de aproximadamente 3.4×10^{-5} mutaciones por par de bases por ciclo de replicación) y las conformaciones/funciones flexibles de muchas proteínas del VIH. Además de esta rápida acumulación de pequeños cambios genotípicos,

también es bastante común que puedan ocurrir fenómenos de recombinación genética entre variantes virales que replican dentro de una misma célula, generando grandes alteraciones genéticas y posibles cambios antigénicos [Perelson *et al.* 1996; Robertson *et al.* 1995; Blackard *et al.* 2002; Quiñones-Mateu *et al.* 1999; Taylor *et al.* 2008; Luft *et al.* 2011]. Estos parámetros explican la gran diversidad genética alcanzada por el VIH en menos de un siglo de evolución epidémica.

Existen dos tipos de VIH, el VIH-1 y el VIH-2, originados por transmisiones zoonóticas independientes. La infección por VIH-2 es más prevalente en África occidental y a nivel mundial afecta aproximadamente a un millón de personas. Se caracteriza por presentar una menor carga viral y una caída de linfocitos T CD4+ más lenta de manera que, los sujetos infectados por VIH-2 se mantienen asintomáticos durante períodos de tiempo muy prolongados. Existen diferencias en las secuencias de los genes gag, pol y env del VIH-1 y del VIH-2, por lo que el diagnóstico y la actividad de los antirretrovirales difieren entre ambos tipos de VIH [Luft *et al.* 2011].

La infección por VIH-1 se clasifica, a su vez, en los siguientes grupos: M (major), N (new), O (outlier) y más recientemente grupo P (putative). La infección por VIH-1 del grupo M es la más prevalente en el mundo y a su vez, se divide en nueve subtipos genéticos: A-D, F-H y J-K. Además, se han descrito formas recombinantes circulantes (circulating recombinant forms-CRFs) y formas recombinantes únicas (unique recombinant forms-URFs). Estas variantes son el resultado de la recombinación entre subtipos que han infectado a un mismo individuo y desde el que se han transmitido como tales a otros sujetos. Los CRFs se definen tras ser completamente secuenciados, y ser identificados en tres o más individuos epidemiológicamente no relacionados. Cuando esto no ocurre, se denominan URFs [Luft *et al.* 2011]. Hasta el momento se han identificado alrededor de 90 CRFs y mundialmente aparecen URFs diferentes de manera continua.

Históricamente, se ha descrito una variabilidad genética del 15-20% dentro del mismo subtipo, mientras que la variación entre subtipos puede ser superior al 30% cuando se analiza la región de la envuelta viral [Robertson *et al.* 2000; Taylor *et al.* 2008; Luft *et al.* 2011]. Esta variabilidad genética crea un patrón complejo en la distribución global de subtipos virales y formas recombinantes de VIH-1 aunque es marcadamente diferente entre las diversas regiones geográficas. La mayor diversidad viral se encuentra en África occidental y central, mientras que la epidemia es en gran parte monofilogenética en otras regiones, por ejemplo Sudáfrica, Etiopía e India, donde predomina el subtipo C. En áreas más desarrolladas y ricas en recursos, la epidemia fue impulsada durante las primeras décadas por el subtipo B, pero los movimientos migratorios poblacionales de las últimas décadas han favorecido la diseminación de los subtipos no-B [Luft *et al.* 2011]. El subtipo C se ha visto como el segundo responsable de las infecciones por VIH-1 en el mundo (17%-48%), seguido de los subtipos A (5.8%-12%), CRF01_AE (5%-6%), CRF02_AG (2.7%-8%), y D (2%-3%), mientras que los subtipos F, G, H, J y K son responsables de menos del 1% de las infecciones por VIH a nivel mundial [Hemelaar *et al.* 2011; HIV databases by Los Alamos National Security, 2018] (**figura 4**). Otras formas recombinantes (CRFs y URFs) son responsables del 4% de las infecciones en el mundo [Luft *et al.* 2011].

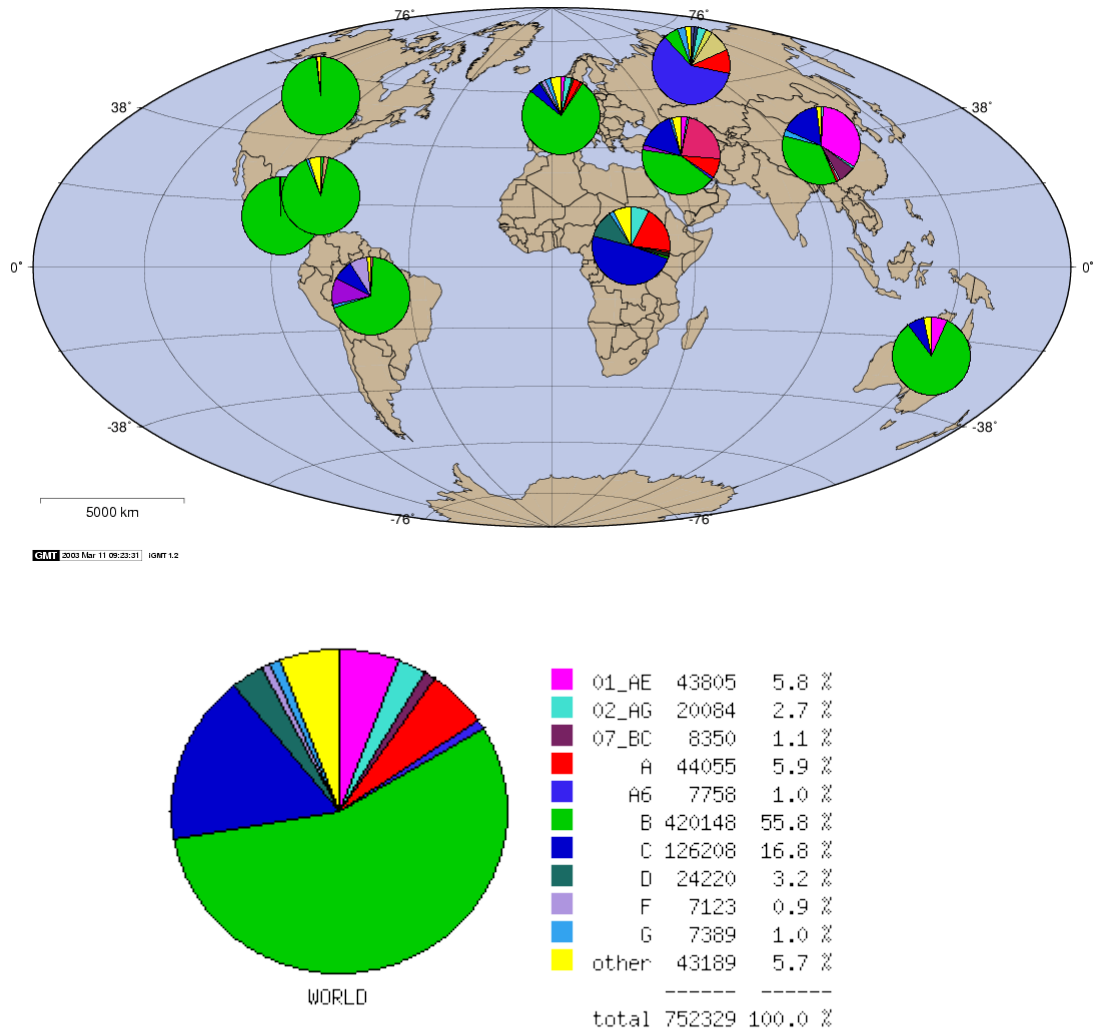


Figura 4. Distribución subtipos en el mundo.

Fuente: Los Alamos National Laboratory. <http://www.hiv.lanl.gov>. Acceso 29 Nov 2018

En Europa la epidemia de VIH surgió en los colectivos de HSH y usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), y está principalmente causada por el subtipo B (datos disponibles van desde el 45% al 90% de las infecciones) (**figura 5**). Sin embargo, en el resto del mundo, la principal vía de transmisión ha sido, y continúa siendo, la transmisión heterosexual, predominando los subtipos no-B. La prevalencia de estos subtipos no-B en Europa está aumentando [Neogi *et al.* 2014; UK Collaborative Group on HIV Drug Resistance, 2014], que históricamente se ha atribuido a la transmisión heterosexual entre los inmigrantes. Sin embargo,

cada vez hay más evidencia de transmisión nacional de subtipos no-B, incluso entre HSH [Brand *et al.* 2014].

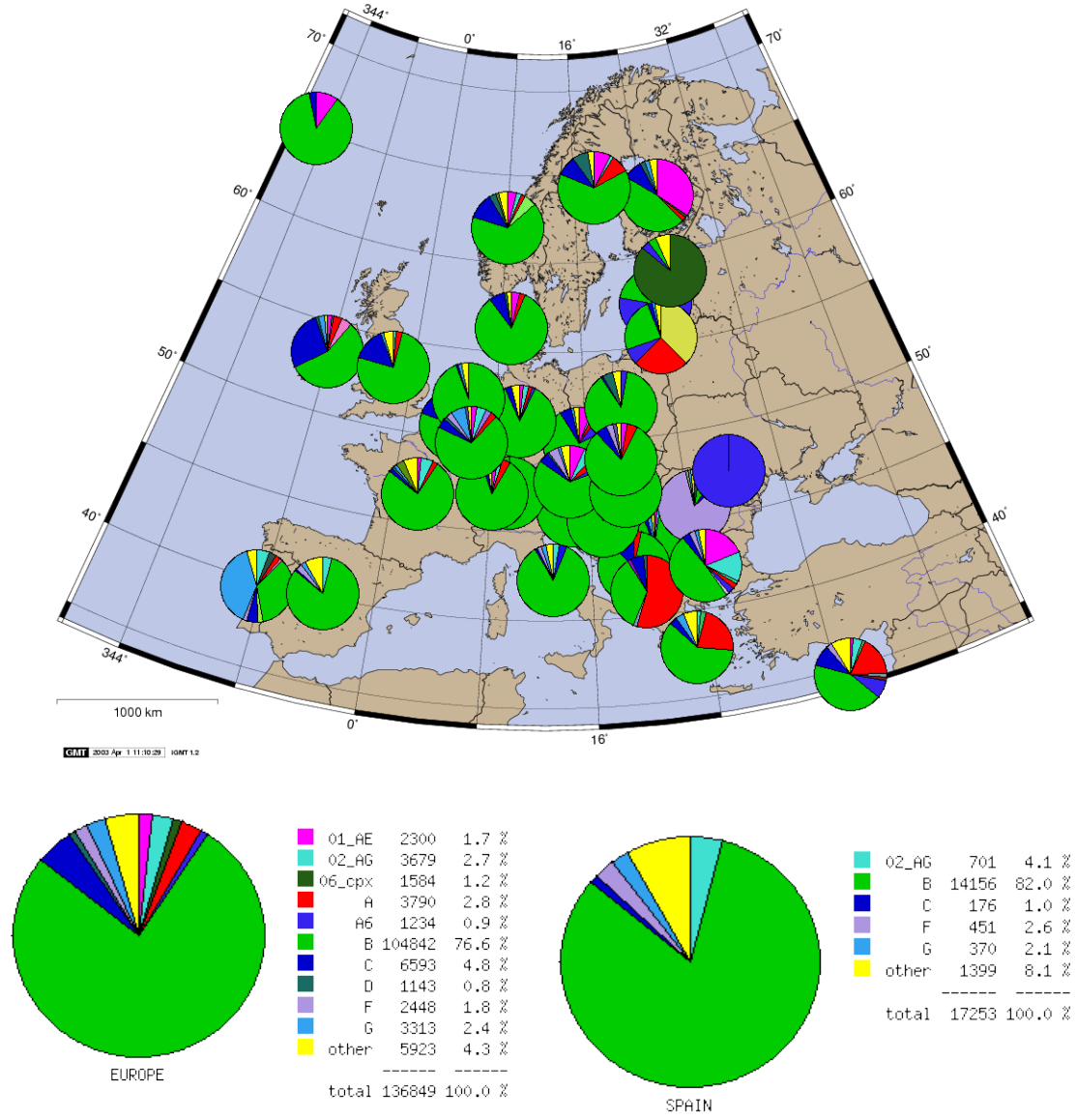


Figura 5: Distribución subtipos en Europa y España.

Fuente: Los Alamos National Laboratory. <http://www.hiv.lanl.gov>. Acceso 29 Nov 2018

La variabilidad genética de la infección por VIH-1 puede impactar desde el punto de vista epidemiológico, de diagnóstico, de evolución clínica de la infección, en la respuesta al tratamiento y en salud pública. Los métodos de diagnóstico y de monitorización,

fundamentalmente la carga viral plasmática, se diseñaron teniendo en cuenta las características genéticas del subtipo B. Pero a medida que se ha ido conociendo la elevada diversidad del virus, estos métodos han sido mejorados incorporando las características de todos los subtipos del VIH [Hemelaar *et al.* 2011]. Además, diversos estudios han evaluado si los subtipos no-B pueden ser más patogénicos y favorecer una progresión más rápida de la infección o tener una barrera genética más baja al desarrollo de resistencias [Han *et al.* 2016; Garrido *et al.* 2011; Passaes *et al.* 2009; Rockstroh *et al.* 2011; Sierra *et al.* 2011; Llibre *et al.* 2015; Berta *et al.* 2014].

1.2 Epidemiología de la Infección por VIH

El VIH continúa siendo un importante problema de salud pública mundial, y hasta la fecha ha cobrado más de 35 millones de vidas. En 2017, casi un millón de personas murieron por causas relacionadas con el VIH y 1.8 millones de personas se infectaron, sumando aproximadamente 36.9 millones de personas que conviven con esta infección a nivel mundial [WHO/UNAIDS, 2018].

La tasa de infecciones por VIH para la Unión Europea se sitúa en 6.2 por cada 100.000 habitantes [ECDC/WHO, 2018].

En España se han notificado más de 48909 nuevos diagnósticos de infección por VIH desde el año 2003 hasta finales de 2017. En el último informe del Ministerio de Sanidad, se recoge la notificación de 3381 nuevos diagnósticos de VIH en el año 2017, lo que representa una tasa de 7.26 por 100.000 habitantes [Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Ministerio de Sanidad-España, 2018]. Por lo tanto, aunque la mejora respecto a décadas pasadas es indudable, la tasa global de nuevos diagnósticos de VIH en España es superior a la media de la Unión Europea.

En España en 2017, los nuevos diagnósticos de VIH han sido fundamentalmente en hombres (84.6%), en edades comprendidas entre 28 y 44 años y vía de transmisión sexual

(82.5%). La transmisión en HSH fue la más frecuente (53.3%), seguida de la transmisión heterosexual (28.2%) y la ocurrida en personas que usuarias de drogas por vía parenteral (3.1%) [Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Ministerio de Sanidad-España, 2018].

Se estima que actualmente solo el 75% de las personas con VIH a nivel mundial conocen su estado serológico [WHO/UNAIDS, 2018]. En Europa, casi la mitad de los pacientes (48.6%) diagnosticados de VIH en 2017 presentaban diagnóstico tardío (recuento de CD4 inferior a 350 células/ μ L y/o la presencia de una enfermedad definitoria de SIDA al diagnóstico). Este dato coincide con lo sucedido en España (47.8%) en ese año, considerándose que no ha disminuido ni globalmente ni según modo de transmisión durante el periodo 2009-2017 [Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Ministerio de Sanidad-España, 2018; ECDC/WHO, 2018].

Desde el inicio de la epidemia en España, se han notificado más de 87369 casos de SIDA, siendo la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (28.4%) y la tuberculosis de cualquier localización (20.6%) las enfermedades definitorias de sida más frecuentes en el periodo 2011-2017 [Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Ministerio de Sanidad-España, 2018].

En nuestra área sanitaria, entre el año 2004 y 2013 se identificaron 565 nuevas infecciones por VIH [Pernas *et al.* 2015]. El número de nuevos diagnósticos de infección por VIH aumentó significativamente de 47 casos anuales en el periodo 2004-2008 a 66 casos anuales en el periodo 2009-2013 ($p < 0.001$). La transmisión sexual fue la vía más frecuente de transmisión (82%), con un incremento significativo de la transmisión entre HSH en los últimos cinco años. En el momento del diagnóstico, el 53.1% de los pacientes VIH+ cumplían criterios de diagnóstico tardío y el 33.6% de SIDA. El 34.4% de los pacientes estaban infectados por subtipos no-B del VIH-1 siendo el subtipo F el más frecuente, con una prevalencia global del 25.8%. Como se ha descrito en el apartado de variabilidad genética, el subtipo mayoritario tanto en Europa como en España es el subtipo B. Sin embargo, la prevalencia de subtipos no-B se ha ido incrementando en los últimos años y en España la forma recombinante CRF02_AG es el subtipo no-B circulante más común. Esto no sucede en nuestra área sanitaria donde el subtipo F es el subtipo no-B del

VIH-1 más frecuente. Los pacientes infectados con el subtipo F son varones (97.1%), de nacionalidad española, con predominio en el colectivo de HSH comparado con los pacientes infectados con el subtipo B (81.8% vs. 45.8%, $p < 0.001$) [Pernas *et al.* 2014]. En los dos subtipos mayoritarios no se observaron diferencias significativas en cuanto a la presencia de enfermedades definatorias de SIDA al diagnóstico (24.2% en el subtipo F vs. 35% en el subtipo B) ni en el porcentaje de pacientes con $CD4 < 350$ células/ μL al diagnóstico (42.6% y 50.3% para los subtipos F y B respectivamente).

A falta de un año para alcanzar 2020, resulta importante asegurar acceso a medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por VIH a todos los grupos de población para así poder alcanzar los objetivos propuestos por UNAIDS para ese año: 90% de las personas con infección por VIH diagnosticadas, 90% de las personas diagnosticadas con acceso a los cuidados sanitarios y al tratamiento y 90% de las personas tratadas con supresión virológica.

1.3 Tratamiento Antirretroviral: Indicaciones de Tratamiento y Fármacos Antirretrovirales Disponibles.

Los grandes avances en la terapia antirretroviral han cambiado drásticamente el pronóstico de la infección por VIH. 20 años después de la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) se puede decir que estos fármacos han cambiado la historia natural de la infección por el VIH, reduciendo la morbimortalidad y convirtiendo a estos pacientes en crónicos en todas aquellas regiones con acceso al TAR. Además, el TAR tiene como objetivos la recuperación y preservación de la función inmunológica, evitar el efecto nocivo de la replicación del VIH sobre posibles comorbilidades existentes y la prevención de la transmisión del VIH. Actualmente la Organización Mundial de la Salud estima que el 59% de los adultos infectados por VIH reciben TAR en todo el mundo [WHO/UNAIDS, 2018]. Las directrices nacionales e internacionales sobre el VIH recomiendan en la actualidad tratar a todos los

pacientes infectados por el VIH independientemente de su estado inmunológico [DHHS guidelines, 2018; EACS guidelines, 2018; Documento de consenso de GeSIDA, 2018].

Desde la aparición en 1987 de zidovudina, el primer fármaco empleado para el tratamiento de la infección por VIH, se han investigado y algunos de ellos, finalmente, incorporados al arsenal terapéutico para la infección por VIH, diferentes principios activos con diferentes características en cuanto a mecanismo de acción, eficacia, toxicidad y barrera genética (**figura 6**). En los últimos años han mejorado de forma significativa estas características, de manera que hoy en día disponemos de fármacos altamente eficaces, con pocos efectos adversos y fáciles de tomar, lo que ha optimizado el manejo del paciente con infección por VIH.

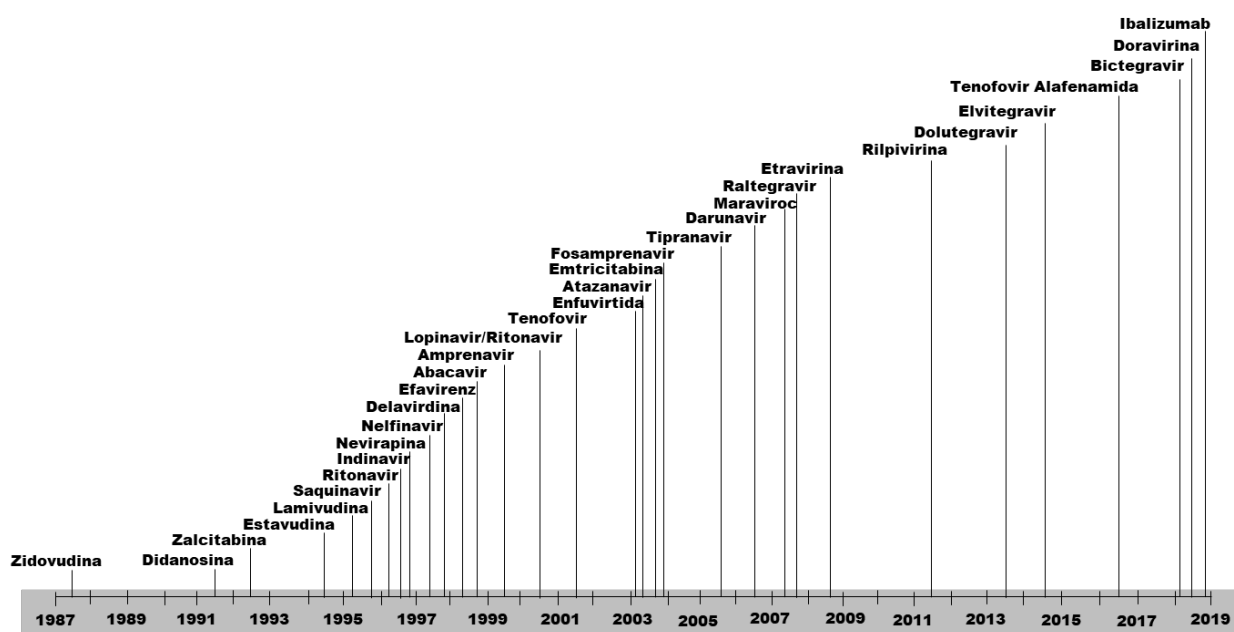


Figura 6. Cronología de aprobación de medicamentos antirretrovirales por la FDA.

Fuente: adaptación propia desde HIV web Study. Antiretroviral Regimens Last updated November 7, 2015. <http://www.hivwebstudy.org/cases/antiretroviral-therapy/antiretroviral-regimens>

El inicio del TAR debe valorarse siempre individualmente, ofertando al paciente las distintas opciones de tratamiento y seleccionando un esquema terapéutico que se adapte al

estilo de vida y comorbilidades del paciente, resultado del test de resistencia si se dispone de él, interacciones con tratamientos concomitantes del paciente y valorando el riesgo de mala adherencia.

La disposición y motivación del paciente es un factor crítico a la hora de tomar la decisión de cuándo empezarlo. Dos grandes ensayos clínicos (START y TEMPRANO) sustentan la decisión de las guías clínicas de recomendar el inicio de tratamiento antirretroviral en todos los pacientes con infección por VIH-1, con o sin sintomatología, y con independencia del número de linfocitos CD4+ [INSIGHT START Study group *et al.* 2015; TEMPRANO ANRS Study Group *et al.* 2015; Documento de GeSIDA, 2018].

El objetivo del TAR es alcanzar y mantener la carga viral plasmática suprimida (ARN-VIH < 50 copias/mL). Las combinaciones de los fármacos antirretrovirales disponibles actualmente, siguiendo las recomendaciones terapéuticas, pueden conseguir una carga viral plasmática inferior a 50 copias/mL en más del 80% de los casos a las 48 semanas de tratamiento [Documento de consenso de GeSIDA, 2018].

Las pautas recomendadas para el tratamiento inicial de la infección por el VIH-1 en el momento actual consisten en una combinación de tres fármacos que incluyan dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleós(t)idos (ITIAN) asociados a un inhibidor de la integrasa (INI), un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINN) o un inhibidor de la transcriptasa inversa potenciado (IP/p) (**figura 7**).

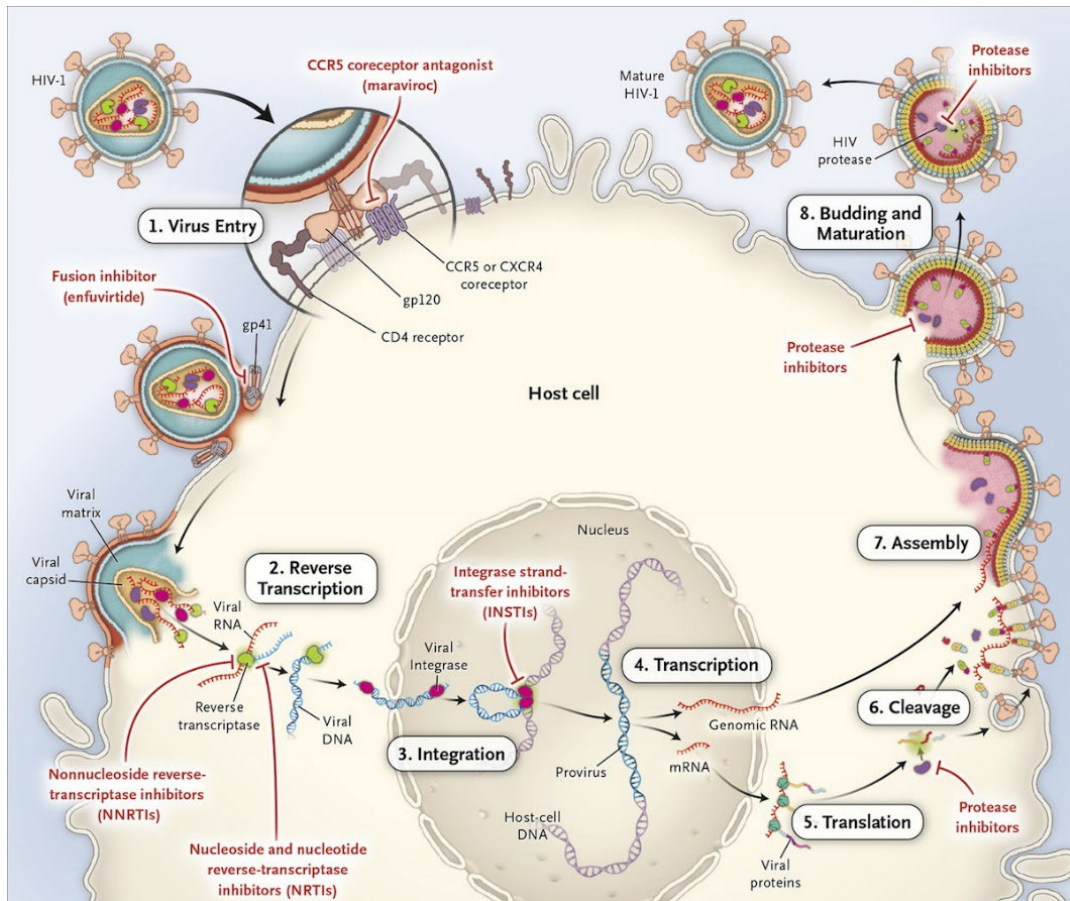


Figura 7. Sitios de acción de las principales familias de antirretrovirales.

Fuente: imagen original de <https://www.hiv.uw.edu/go/antiretroviral-therapy/general-information/core-concept/all>. Basada en: Gandhi M, Gandhi RT. Single-pill combination regimens for treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2014;371:248-59

Más de 25 fármacos diferentes que pertenecen a 7 familias de fármacos han sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) y European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de la infección por VIH [DHHS guidelines, 2018; EACS guidelines, 2018]. Estas siete familias incluyen:

- **ITIAN:** zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina, emtricitabina y abacavir; además de un análogo de nucleótido, tenofovir, con 2 formulaciones diferentes: tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y tenofovir alafenamida fumarato (TAF).
- **ITINN:** nevirapina, efavirenz, etravirina, rilpivirina y doravirina.

- **IP:** atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, fosamprenavir, saquinavir y tipranavir. Los IP tradicionalmente se potenciaban con dosis bajas de ritonavir, pero recientemente se ha autorizado cobicistat como potenciador farmacocinético para atazanavir y darunavir.
- **INI:** raltegravir, elvitegravir (potenciado con cobicistat), dolutegravir y bictegravir.
- **Antagonistas CCR5:** maraviroc.
- **Inhibidores de la fusión:** enfuvirtida.
- **Anticuerpos Monoclonales:** ibalizumab.

1.3.1. Inhibidores de la Integrasa

1.3.1.1. Enzima Integrasa del VIH

La enzima integrasa del VIH es una proteína de 288 aminoácidos que consiste en tres dominios estructurales diferentes: el amino (N)-terminal, el centro catalítico y el carboxi (C)-terminal. El dominio del centro catalítico contiene un trío de aminoácidos que coordinan la unión con un metal divalente (Mg^{2+} o Mn^{2+}) y esta región forma el sitio catalítico activo (**figura 8**) [Engelman A *et al.* 2014]. Cada virión de VIH-1 se estima que contiene 40-100 enzimas integrasa [Pommier Y *et al.* 2005].

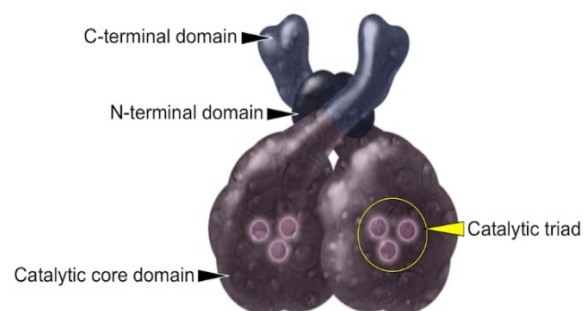


Figura 8. Integrasa del VIH

Fuente: imagen original de David Ehlert, Cognition Studio. Artículo de David H. Spach, en National HIV Curriculum de la AIDS Education and Training Center Program (AETC) National Coordinating Resource Center and the University of Washington. <https://www.hiv.uw.edu/go/antiretroviral-therapy/general-information/core-concept/all>

1.3.1.2. Integración del VIH

Los retrovirus como el VIH deben integrar la doble hebra de ADN, que se ha formado por acción de la transcriptasa inversa, en el ADN del huésped para poder conseguir replications. La integración del ADN del VIH en el ADN del huésped es un proceso complejo en muchas etapas y la enzima integrasa del VIH realiza dos reacciones catalíticas clave: procesamiento del extremo 3' del ADN del VIH y transferencia de la cadena del ADN del VIH en el ADN del huésped. Inicialmente, la integrasa del VIH se une a cada uno de los extremos del ADN del VIH formando el conocido como complejo de preintegración intracelular (**figura 9**). La integrasa unida al ADN de VIH elimina dos nucleótidos en los extremos 3', formando extremos adhesivos que son capaces de insertarse en el ADN del huésped. El complejo de preintegración migra al núcleo de la célula huésped a través de un poro del núcleo. Dentro del núcleo, la proteína del huésped (LEDGF)/p75 se une al complejo de preintegración y al ADN del huésped, sirviendo como proteína de enlace entre ambos. En ese instante ocurre la reacción de transferencia de cadena en donde la enzima integrasa cataliza el ataque del extremo del ADN del VIH 3-hidroxilo sobre el ADN del huésped y consigue que el ADN del VIH se inserte en el ADN del huésped. En el paso final, enzimas celulares realizan la reparación del espacio de ADN, que suaviza las uniones de ADN del huésped-VIH [Engelman *et al.* 2014; Pommier *et al.* 2005; Lataillade M *et al.* 2006].

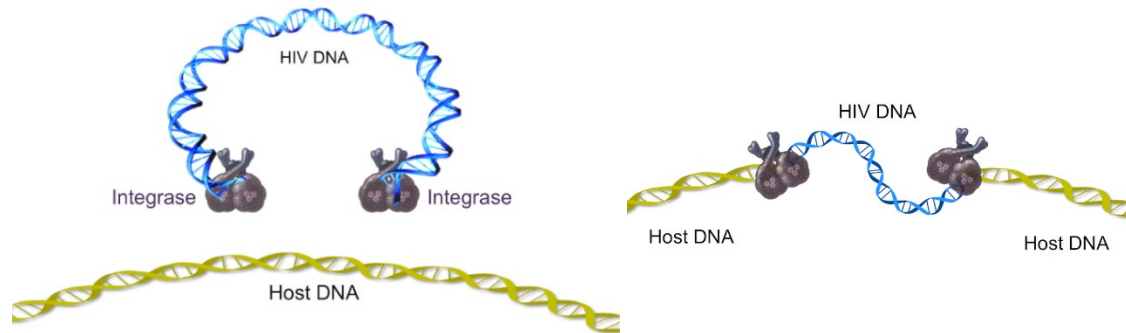


Figura 9. Integración del ADN del VIH en el ADN de la célula hospedadora

Fuente: imagen original de David Ehlert, Cognition Studio and David Spach, MD. Artículo de David H. Spach, en National HIV Curriculum de la AIDS Education and Training Center Program (AETC) National Coordinating Resource Center and the University of Washington. <https://www.hiv.uw.edu/go/antiretroviral-therapy/general-information/core-concept/all>

1.3.1.3. Inhibidores de la Integrasa del VIH

Los inhibidores de la integrasa del VIH bloquean el paso de la transferencia de la cadena por esta enzima. Los INI sólo se unen a la enzima integrasa cuando esta enzima está unida al ADN viral. Una parte de la molécula de los INI se une con los iones magnesio en el sitio activo de la integrasa del VIH, consiguiendo así su inhibición (**figura 10**). Además, al unirse a los iones de magnesio, los INI desplazan los extremos 3'-hidroxilo del ADN del VIH, lo que interrumpe el proceso de integración ya que son los extremos nucleófilos críticos durante la transferencia de la cadena del ADN del VIH en el ADN del huésped. Cuando se bloquea el proceso de integración del VIH, el ADN del VIH se convierte en un sustrato para las enzimas de reparación del huésped que convierten el complejo de ADN del VIH en un subproducto inerte que no está en capacidad de producir viriones adicionales [Engelman *et al.* 2014; Lataillade *et al.* 2006; Ingale *et al.* 2011; Hazuda DJ, 2012].

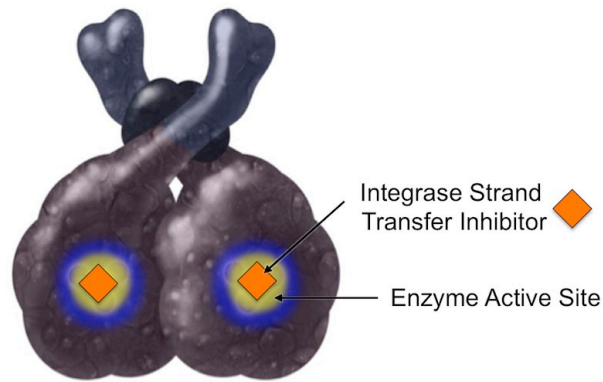


Figura 10. Lugar de acción del inhibidor de la integrasa

Fuente: imagen original de David Ehler, Cognition Studio and David Spach, MD. Artículo de David H. Spach, en National HIV Curriculum de la AIDS Education and Training Center Program (AETC) National Coordinating Resource Center and the University of Washington. <https://www.hiv.uw.edu/go/antiretroviral-therapy/general-information/core-concept/all>

Como se ha comentado, los INI actualmente disponibles son: raltegravir (RAL), elvitegravir (EVG) y dolutegravir (DTG). Aprobado recientemente en la etapa final del desarrollo de esta tesis, pero sin comercializar todavía en España, se encuentra un cuarto INI, bictegravir (BIC) que ha completado recientemente los ensayos fase III en tratamiento de inicio [Gallant J *et al.* 2017].

RAL recibió autorización para comercialización por la AEMPS en diciembre del 2007 y es el INI del que se tiene mayor experiencia por ser el primero en estar disponible. Se utiliza generalmente en una pauta administrada dos veces al día (400 mg BID) aunque también se ha demostrado que se puede administrar una vez al día (2 comprimidos de 600 mg QD) consiguiendo una eficacia no-inferior y tolerancia similar a la de la dosis de 400 mg BID cuando se administra junto a FTC/TDF [Cahn *et al.* 2017]. Combinado con FTC/TDF, RAL BID ha demostrado ser superior a DRV/r y a ATV/r [Lennox *et al.* 2014] y no-inferior a EFV, alcanzando eficacia superior al cuarto y quinto año de seguimiento [Rockstroh *et al.* 2013].

EVG requiere potenciación farmacológica. Se ha comercializado coformulado con cobicistat (que hace la función de potenciador) +FTC/TAF o +FTC/TDF, en un solo comprimido. EVG/c/FTC/TDF ha demostrado no-inferioridad con respecto a EFV/FTC/TDF [Wohl *et al.* 2014] y a ATV/r+FTC/TDF [Walmsley *et al.* 2015] en estudios con una duración de tres años, y superioridad con respecto a ATV/r+FTC/TDF en mujeres [Squires *et al.* 2016]. Esta combinación está contraindicada en pacientes con un FGe inferior a 70 mL/min y debe utilizarse con precaución en aquellos con FGe entre 70 y 90 mL/min. Comparado con EVG/c/FTC/TDF, EVG/c/FTC/TAF ha demostrado la no-inferioridad, y la superioridad al tercer año de seguimiento en un ensayo doble ciego, así como una mejoría en los marcadores subrogados indicativos de daño renal y óseo [Arribas *et al.* 2017]. Las combinaciones que contienen EVG tienen un potencial de interacciones mayor con respecto a los otros INI comercializados. Con respecto a EVG/c/FTC/TDF, EVG/c/FTC/TAF tiene la posibilidad de administrarse con FGe iguales o superiores a 30 ml/min.

DTG se administra como un comprimido de 50 mg una vez al día (en algunas circunstancias se debe administrar dos veces al día) y no necesita potenciación. Se ha comparado en estudios en fase III con antirretrovirales de las tres familias mostrando una eficacia superior a EFV [Walmsley *et al.* 2013; Walmsley *et al.* 2015], a DRV/r [Clotet *et al.* 2014], y a ATV/r en mujeres [Orrell *et al.* 2017]. La comparación con RAL se realizó en un estudio doble ciego (SPRING-2), que confirmó la no-inferioridad de DTG [Raffi *et al.* 2013]. Característica a destacar de DTG es que no se ha seleccionado ninguna mutación de resistencia en ninguno de los ensayos clínicos en pacientes naïve, lo que hace pensar que DTG presenta una barrera a las resistencias superior a la de otros INI.

BIC ha recibido autorización por parte de la AEMPS para su comercialización coformulado con FTC+TAF. Se administra como un comprimido una vez al día. Dos ensayos fase

III, doble ciego, han comparado este nuevo inhibidor de integrasa coformulado con FTC/TAF frente a DTG coformulado con ABC/3TC en el ensayo GS-US-380-1489 [Gallant *et al.* 2017], o asociado a FTC/TAF en el ensayo GS-US-380-1490 [Sax *et al.* 2017], demostrando la no-inferioridad de BIC/FTC/TAF.

1.3.2. Inhibidores de la transcriptasa inversa.

1.3.2.1. Enzima transcriptasa inversa

La enzima transcriptasa inversa del VIH lleva a cabo un proceso crítico para el virus, la transcripción inversa. La enzima es un heterodímero que consta de las subunidades p66 y p51, con una longitud de 560 y 440 aminoácidos respectivamente, y los 440 aminoácidos de p51 se superponen con los primeros 440 aminoácidos de la subunidad p66. La subunidad p66, que principalmente tiene un papel catalítico, está compuesta por los dominios de polimerasa y ribonucleasa H (RNasa H). La subunidad p51 tiene una función estructural. Cada virión del VIH-1 contiene aproximadamente 50 enzimas transcriptasas inversas [Hu WS *et al.* 2012].

La función clave de la transcriptasa inversa del VIH es la generación de una copia del ADN del VIH de doble cadena lineal a partir del ARN del VIH de una sola hebra. Cada virión de VIH-1 contiene dos copias de ARN genómico de cadena positiva. En la transcripción inversa se realiza conversión del ARN del VIH de una sola hebra en ADN de VIH de una sola hebra, seguida de la destrucción del ARN y terminando con la formación de ADN de doble hebra a partir de la única cadena de ADN. La enzima transcriptasa inversa del VIH desempeña un papel central durante la transcripción inversa y las actividades enzimáticas que se producen afectan a los sitios activos de la polimerasa y la RNasa H (**figura 11**). Durante este proceso, el dominio de la polimerasa funciona para agregar nucleótidos del huésped a la cadena de ADN en expansión,

mientras que la RNasa H digiere fragmentos no deseados de ARN del VIH y ADN del VIH [Hu WS *et al.* 2012].

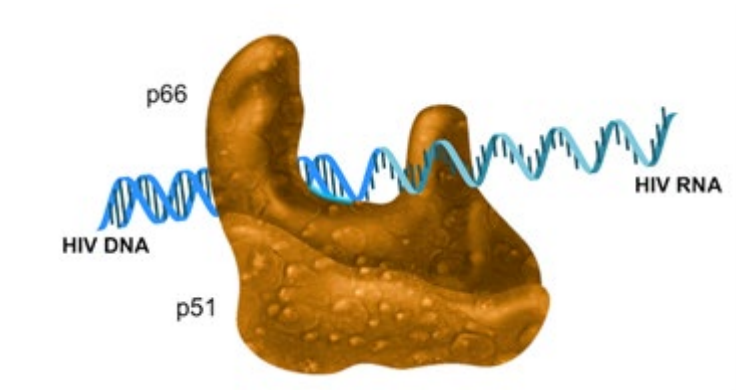


Figura 11. Transcripción inversa.

Fuente: imagen adaptada de original de David Ehlert, Cognition Studio y David Spach, MD. Artículo de David H. Spach, en National HIV Curriculum de la AIDS Education and Training Center Program (AETC) National Coordinating Resource Center and the University of Washington. <https://www.hiv.uw.edu/go/antiretroviral-therapy/general-information/core-concept/all>

1.3.2.2. Inhibidores de la Transcriptasa Inversa análogos de nucleós(t)idos

Los inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH incluyen dos clases de antirretrovirales: los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. La diferencia fundamental entre estas clases es que los primeros actúan como análogos de nucleótidos del huésped y causan la terminación de la cadena de ADN del VIH que se alarga, mientras que los no análogos se unen directamente a la enzima transcriptasa inversa del VIH e inhiben la función de la enzima.

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos: requieren de una fosforilación intracelular para obtener un estado activo. Una vez en un estado trifosforilado, imitan a los nucleótidos humanos y pueden ser tratados indistintamente por la transcriptasa

inversa. A diferencia de los nucleótidos humanos, estos medicamentos no tienen un grupo 3'-hidroxilo y no se pueden seguir agregando nucleótidos adicionales, de ahí el nombre de terminador de la cadena (**figura 12**).

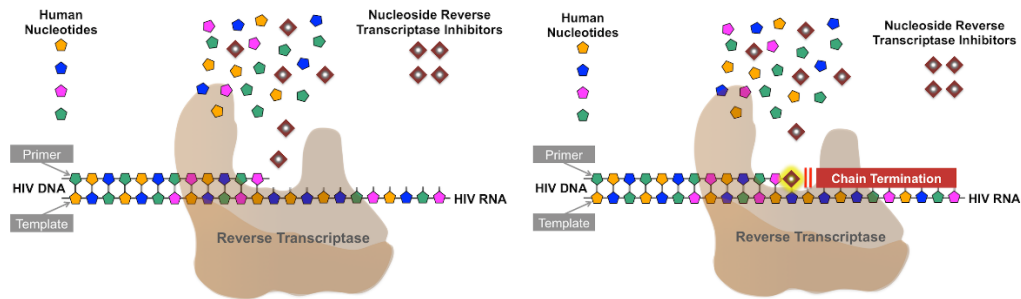


Figura 12. Mecanismo acción de los inhibidores de la transcripción inversa.

Fuente: imagen original de David Spach, MD. Artículo de David H. Spach, en National HIV Curriculum de la AIDS Education and Training Center Program (AETC) National Coordinating Resource Center and the University of Washington. <https://www.hiv.uw.edu/go/antiretroviral-therapy/general-information/core-concept/all>

Los ITIAN fueron los primeros fármacos autorizados para el tratamiento de la infección por el VIH. Como se ha comentado, en España están comercializados seis Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y también un análogo de nucleótido, el tenofovir (TFV). TFV está comercializado con 2 formulaciones diferentes: tenofovir disoproxil fumarado (TDF) y tenofovir alafenamida fumarato (TAF). Comparado con TDF, TAF requiere dosis menores (10 mg/día cuando se utiliza con fármacos que inhiben la glicoproteína P (gp-P), por ejemplo ritonavir o cobicistat, y 25 mg cuando se utilice con fármacos que no inhiban esta glicoproteína) [EACS guidelines, 2018; Documento de consenso de GeSIDA, 2018].

TAF, un profármaco oral de tenofovir, se hidroliza a TFV en plasma y luego se convierte en TFV difosfato (TFV-DP) intracelularmente, donde ejerce su actividad como un ITIAN. A diferencia del TDF, que se convierte fácilmente a TFV en plasma después de la absorción oral, el TAF permanece relativamente estable en el plasma, lo que resulta en una menor

concentración en plasma y una mayor concentración de TFV intracelular. Después de la administración oral, TAF 25 mg produjo concentraciones plasmáticas de TFV que fueron 90% más bajas que las observadas con TDF 300 mg. Las concentraciones intracelulares de TFV-DP, sin embargo, fueron sustancialmente más altas con TAF.

Dos ensayos clínicos fase 3 compararon la seguridad y eficacia de EVG/c/TDF/FTC y EVG/c/TAF/FTC en 1733 pacientes naïve. TAF/FTC demostró la no inferioridad frente a TDF/FTC en semana 48 (92% vs. 90% de los participantes alcanzaron concentraciones plasmáticas de RNA-VIH <50 copias/mL, respectivamente) [Sax *et al.* 2015] y TAF/FTC demostró superioridad frente a TDF/FTC en semana 144 (84.2% vs. 80%), en gran parte impulsado por un mayor porcentaje de interrupciones del tratamiento en el brazo TDF [Arribas *et al.* 2017]. En el estudio AMBER realizado en pacientes naïve, se logró ARN del VIH <50 copias/ml en el 91% de los participantes de DRV/c/TAF/FTC frente al 88% de los participantes de DRV/c más TDF/FTC a las 48 semanas [Eron *et al.* 2018]. Los participantes en el brazo de TAF tuvieron una reducción de la densidad mineral ósea en columna vertebral y cadera menor que los pacientes en el brazo de TDF. También tuvieron cambios menos pronunciados en el filtrado glomerular estimado y biomarcadores renales y menos eventos renales clínicamente significativos.

Por el contrario, los niveles de lipoproteínas de baja densidad de colesterol (LDL-C), de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y de triglicéridos fueron mayores en los pacientes que recibieron TAF que en los pacientes que recibieron TDF, sin cambios en la proporción de colesterol total/HDL-C [Sax *et al.* 2015; Gallant *et al.* 2016; Arribas *et al.* 2017; Wohl *et al.* 2016]. La importancia clínica de este hallazgo no está clara [DHHS guidelines, 2018].

La decisión de utilizar TDF o TAF depende de las características individuales de los pacientes además de su disponibilidad en el país. Hasta el momento, según las guías clínicas europeas [EACS guidelines, 2018] puede considerarse que hay datos limitados a largo plazo sobre TAF. Recomiendan que, si el régimen antirretroviral no incluye un potenciador, TAF y TDF

tienen un riesgo similar a corto plazo de eventos adversos renales que conducen a la interrupción y fracturas óseas. Sin embargo, recomiendan utilizar TAF como primera opción (y no TDF) cuando exista riesgo establecido o alto de enfermedad renal crónica, utilización concomitante de fármacos nefrotóxicos o toxicidad previa de TDF, en pacientes con osteoporosis/osteopenia progresiva o factores de riesgo e historia de fractura por fragilidad.

OBJETIVOS

La introducción de la terapia antirretroviral de alta eficacia ha cambiado drásticamente el pronóstico de la infección por VIH, con una disminución significativa de la morbilidad y la mortalidad relacionada con el SIDA y convirtiéndola en una patología crónica.

En la actualidad las guías clínicas nacionales e internacionales recomiendan tratar a todos los pacientes infectados por el VIH independientemente de su estado inmunológico. Basándose en el buen perfil de eficacia y seguridad demostrado en ensayos clínicos, los INI (raltegravir, elvitegravir, dolutegravir y bictegravir) se han posicionado como opciones preferentes frente al resto de familias, adquiriendo gran relevancia su uso en la práctica clínica.

Por lo tanto, es importante conocer las características epidemiológicas, clínicas y virológicas, así como el perfil de eficacia y tolerabilidad de los pacientes que han iniciado terapia antirretroviral basado en INI en nuestra área sanitaria para establecer y optimizar las estrategias de manejo clínico de los pacientes con infección por VIH.

En este contexto se desarrolló esta tesis con los siguientes objetivos:

1. Evaluación de la eficacia y seguridad en vida real de los inhibidores de la integrasa Dolutegravir y Elvitegravir en pacientes VIH en el área sanitaria de A Coruña en el periodo comprendido entre enero 2015 y enero 2017.

2. Evaluación de la respuesta virológica de los subtipos genéticos B y F del VIH en pacientes naïve que han comenzado tratamiento antirretroviral con inhibidores de la integrasa entre enero 2015 y febrero 2017 en nuestra área sanitaria.

3. Evaluación de las modificaciones del perfil lipídico en pacientes que han comenzado tratamiento antirretroviral con EVG/c/FTC/TDF o EVG/c/FTC/TAF en nuestra área sanitaria entre enero 2015 y enero 2018.

PACIENTES Y MÉTODOS

3.1 Población de Estudio

Se identificaron todos los pacientes adultos infectados por VIH-1, naïve y pretratados, que iniciaron tratamiento antirretroviral con INI desde el 1 de enero de 2015 hasta el 31 de enero de 2018 en el área sanitaria de A Coruña, que atiende a más de 500.000 habitantes. Solo se incluyeron aquellos pacientes que habían firmado el consentimiento informado y con al menos una visita de seguimiento. Aquellos pacientes que participaron en ensayos clínicos fueron excluidos.

Se recogieron, retrospectivamente, las características epidemiológicas (edad, sexo, origen geográfico y vía de transmisión de la infección por VIH), clínicas (fecha de diagnóstico del VIH, presencia de enfermedades definitorias de SIDA, co-infección por hepatitis virales, perfil lipídico, factores de riesgo cardiovascular y uso de medicamentos hipolipemiantes) e inmunoviológicas (recuento de linfocitos CD4, carga viral plasmática, mutaciones de resistencias primarias a fármacos antirretrovirales y el subtipo genético del VIH-1). Se registraron también todos los aspectos de interés relacionados con el tratamiento antirretroviral (fecha de inicio del INI, régimen de TAR utilizado, paciente naïve o pretratado, régimen antirretroviral previo y motivo del cambio en pretratados, fecha de fin del INI y motivos de suspensión).

Se realizó seguimiento de esta cohorte de pacientes desde el día de inicio del INI hasta el día de la interrupción o como fecha de fin de seguimiento el 31/05/2018, registrando cambios inmunoviológicos, eficacia y tolerancia del TAR basado en INI.

3.2 Definiciones de los parámetros evaluados

Fracaso Viroológico: incapacidad de lograr o mantener la replicación viral a un nivel de ARN del VIH <200 copias/ml, un umbral que elimina la mayoría de casos de viremia aparente causada por blips de carga viral o variabilidad del ensayo [DHHS, 2018].

Respuesta Viroológica: alcanzar carga viral plasmática del ARN-VIH inferior a 50 copias/mL.

Diagnóstico tardío: recuento de CD4 inferior a 350 células/ μ L.

SIDA: su presencia fue definida según los criterios de los Centers for Diseases Control and Prevention [CDC, 1993]) como la presencia de un recuento de CD4 inferior a 200 células/ μ L y/o categoría clínica C (Tabla 1 y 2).

Tabla 1. Sistema de Clasificación de los CDC para pacientes adultos infectados por el VIH

Categorías inmunológicas	Categorías Clínicas		
	A (Asintomático, infección aguda o LGP*)	B (Condiciones sintomáticas no incluidas en A o C)	C (Condiciones Indicadoras de SIDA)
≥ 500 cels/ μ L	A1	B1	C1
200-499 cels/ μ L	A2	B2	C2
< 200 cels/ μ L	A3	B3	C3

*LGP: linfadenopatía generalizada persistente

Tabla 2. Enfermedades definitorias de SIDA según los CDC

Etiología infecciosa
Candidiasis bronquial, traqueal o pulmonar. Candidiasis esofágica.
Coccidiomicosis diseminada o extrapulmonar.
Criptococosis extrapulmonar.
Criptosporidiasis crónica intestinal (mayor de un mes de duración).
Infección por Citomegalovirus de un órgano diferente al hígado, bazo o ganglios linfáticos. Retinitis por Citomegalovirus (con pérdida de visión)
Infección por Virus Herpes Simple: úlcera mucocutánea crónica mayor de 1 mes de duración o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración.
Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar
Isosporidiasis crónica intestinal (mayor de 1 mes de duración)
Infección por <i>Micobacterium Avium Complex</i> o <i>M. Kansasii</i> diseminada o extrapulmonar y otras micobacterias diseminada o extrapulmonar.
Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar
Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>
Neumonía recurrente
Leucoencefalopatía progresiva multifocal
Sepsis recurrente por especies de <i>Salmonella</i>
Toxoplasmosis cerebral
Etiología neoplásica
Cáncer de cervix invasivo
Sarcoma de Kaposi
Linfoma de Burkitt o equivalente
Linfoma inmunoblástico o equivalente
Linfoma cerebral primario
Otros
Encefalopatía relacionada con el VIH
Síndrome de Wasting

Tabla 3. Rangos de desórdenes lipídicos en adultos según “Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events” Version 2.0 Noviembre 2014

Variables	Grado 1	Grado 2	Grado 3
	Leve	Moderado	Severo
Colesterol Total (mg/dL)	200-239	240-299	≥300
LDL-C (mg/dL)	130-159	160-189	≥190
Triglicéridos (mg/dL)	150-300	301-500	≥501

3.3 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el Paquete estadístico Social Sciences software (SPSS 19.0, Chicago, Illinois, USA). Las variables categóricas se expresaron como número de casos o porcentaje, y fueron comparadas con el test χ^2 de Pearson o test exacto de Fisher, según fuese apropiado. Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar, y fueron comparadas con los test no paramétricos U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis, según fuese apropiado, tras evaluar la distribución normal de las distintas variables cuantitativas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las mediciones repetidas se compararon usando la prueba t de Student emparejada o la prueba de rango con signo de Wilcoxon.

Se realizaron análisis univariados con las covariables importantes según el estudio. Los análisis de regresión multivariante de Cox se realizaron con las covariables univariadas que habían resultado estadísticamente significativas y aquellas clínicamente relevantes. Se utilizó el análisis de regresión logística multivariante para identificar los factores independientemente asociados a la respuesta al TAR o a la suspensión del TAR.

Se emplearon curvas de Kaplan-Meier para estimar el tiempo hasta la interrupción del TAR durante el seguimiento, y las diferencias entre los grupos se analizaron con los test long-rank y regresión de Cox, calculando el hazard ratio con un intervalo de confianza del 95%. Un valor de p inferior a 0.05 fue considerando estadísticamente significativo para todos los análisis.

Se estimó la tasa de incidencia y el intervalo de confianza del 95% [IR (IC 95%)] de interrupciones debidas a efectos adversos como la relación entre el número de interrupciones por 100 pacientes/año de seguimiento.

Se realizó un análisis instantáneo por protocolo (ARN del VIH-1 <50 copias/ml en la semana 48) para la evaluación de la eficacia (excluimos pacientes sin evaluación de carga viral en la ventana de análisis de la semana 48 por razones distintas a la interrupción debido a la baja eficacia).

3.4 Consideraciones éticas y legales

El presente estudio de investigación y tesis doctoral ha sido revisado y aprobado por el Comité de ética de la investigación de A Coruña-Ferrol (código de registro 2014/564). Cumple con las directrices señaladas por las normas de buena práctica clínica en investigación y respeta las normas éticas y legales aplicables, en particular la Declaración de Helsinki y el Convenio de Oviedo. Se respeta la confidencialidad de los datos de los pacientes, en cumplimiento con la Ley Orgánica de Protección de Datos (Ley15/1999,LOPD) y conforme a lo dispuesto posteriormente por el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016).

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicable, ha resuelto clasificar el estudio PATROPRESVIH (PCS-VIH-2014-01) “Evolución en la prescripción del tratamiento frente a la infección por VIH: impacto en el perfil de eficacia y seguridad” como

“Estudio Postautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo”
(abreviado como EPA-OD).

**Estudio I. Experiencia clínica con los
inhibidores de la integrasa Dolutegravir y
Elvitegravir en pacientes infectados por el
VIH: eficacia, seguridad y tolerancia**

Resumen

Dolutegravir (DTG) y elvitegravir/cobicistat (EVG/c) se han unido recientemente al arsenal farmacoterapéutico frente al VIH. El presente estudio ha evaluado la eficacia y tolerabilidad de estos INI en todos aquellos pacientes que recibieron estos fármacos en el periodo comprendido entre enero de 2015 y enero de 2017. Para ello se realizó un estudio observacional retrospectivo en el área sanitaria de A Coruña identificándose un total de 542 terapias basadas en los INI DTG (n=275) y EVG/c (n=267).

Se alcanzó supresión virológica en más del 90% de los pacientes naïve y pretratados tras 48 semanas del inicio del INI en el análisis por protocolo. Durante el seguimiento suspendieron el tratamiento debido a efectos adversos el 10.2% de los pacientes que fueron tratados con DTG y 4.5% de aquellos tratados con EVG. La mayoría de las suspensiones por efectos adversos se relacionaron con alteraciones neuropsiquiátricas en el caso de DTG (70.4%) y con molestias gastrointestinales en el caso de EVG/c (50.0%). Las discontinuaciones de TAR por efectos adversos se asociaron a mujeres [HR 2.255 (IC 95% 1.121-4.535), p=0.023] y al tratamiento con DTG [HR 2.453 (IC 95% 1.221-4.931), p=0.012]. Analizando específicamente las suspensiones de TAR por eventos neuropsiquiátricos en dos análisis multivariados diferentes, se identificaron como factores de riesgo independientes el recibir tratamiento con DTG [HR 5.906 (IC 95% 1.954-17.846), p=0.002] y especialmente la administración de la combinación abacavir/lamivudina/dolutegravir [HR 4.380 (IC 95% 1.348-14.233), p=0.014].

Los resultados obtenidos en este estudio han sido publicados en “Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology” en Julio de 2017. Doi: 10.1111/bcpt.12828. Online ISSN: 1742-7843, Factor de impacto JCR 2017: 2.659

Clinical Experience with the Integrase Inhibitors Dolutegravir and Elvitegravir in HIV-infected Patients: Efficacy, Safety and Tolerance

Purificación Cid-Silva^{1,2}, Josep M. Llibre³, Noelia Fernández-Bargiela², Luis Margusino-Framiñán^{1,2}, Vanesa Balboa-Barreiro⁴, Berta Pernas-Souto¹, Isabel Martín-Herranz², Ángeles Castro-Iglesias¹ and Eva Poveda¹

¹Division of Clinical Virology, Biomedical Research Institute of A Coruña (INIBIC), University Hospital of A Coruña (CHUAC), SERGAS, University of A Coruña (UDC), A Coruña, Spain, ²Service of Pharmacy, University Hospital of A Coruña (CHUAC), SERGAS, A Coruña, Spain, ³Infectious Diseases Service and 'Fight AIDS' Foundation, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain and ⁴Clinical Epidemiology and Biostatistics Unit, Biomedical Research Institute of A Coruña (INIBIC), University Hospital of A Coruña (CHUAC), SERGAS, University of A Coruña (UDC), A Coruña, Spain

(Received 20 April 2017; Accepted 4 June 2017)

Abstract: Two integrase inhibitors (INSTIs), dolutegravir (DTG) and elvitegravir/cobicistat (EVG/COBI), have joined recently the pharmacotherapy arsenal against HIV. This study evaluated the efficacy and tolerability of these INSTIs in the last two years. A retrospective observational study in patients who started DTG or EVG/COBI from January 2015 to January 2017 at a reference hospital in north-western Spain was done. Epidemiological, clinical and immunovirological data were recorded. A statistical analysis was performed with SPSS software. A total of 542 DTG (n = 275)- or EVG/COBI (n = 267)-based therapies were initiated during the study period. Overall, more than 90% of naïve and pre-treated patients had virological suppression in both groups after 48 weeks of initiation of treatment per-protocol snapshot analysis. During follow-up, 10.2% of patients were treated with DTG and 4.5% of those treated with EVG discontinued due to adverse events (AE). In the case of DTG mainly related to neuropsychiatric disturbances (70.4%) and for EVG/COBI with gastrointestinal discomfort (50%). Female sex [HR 2.255 (95%CI 1.121–4.535), *p* = 0.023] and DTG treatment [HR 2.453 (95%CI 1.221–4.931), *p* = 0.012] were associated with AE discontinuations. Specifically for neuropsychiatric events, DTG treatment [HR 5.906 (95%CI 1.954–17.846), *p* = 0.002] and receiving abacavir/lamivudine/DTG [HR 4.380 (95%CI 1.348–14.233), *p* = 0.014] were identified as predictive risk factors for treatment discontinuations in two different multivariate analyses. A high percentage of AE discontinuations not previously described in clinical trials has been observed, especially with DTG. Female gender and DTG treatment were identified as risk factors for AE discontinuation. DTG-based therapies, especially in combination with abacavir/lamivudine, were associated with an increased risk of treatment discontinuation due to neuropsychiatric AE.

The great advances in antiretroviral therapy (ART) have dramatically changed the prognosis of HIV infection with significant decrease in morbidities and mortalities related to AIDS. Nowadays, national and international HIV guidelines recommend treating all HIV-infected patients regardless of their immunological status [1–3]. Antiretroviral regimen for initial ART generally consists of two nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs) in combination with a third drug from one of three drug classes: an integrase strand transfer inhibitor (INSTI), a non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor (NNRTI) or a boosted protease inhibitor (PI).

Based on the high efficacy and safety profile demonstrated in clinical trials, INSTIs (raltegravir, elvitegravir and dolutegravir) are positioned as preferred options [1–3]. They inhibit the catalytic activity of the HIV integrase and prevent the insertion of the HIV genome into the host cell genome, avoiding HIV replication. Elvitegravir (EVG) and dolutegravir (DTG) have been

licensed the latest being available in fixed-dose combinations with a NRTI backbone in one tablet given once daily.

EVG is currently available in two fixed-dose coformulated pills in combination with the pharmacokinetic enhancer cobicistat (COBI). The first licensed was coformulated with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine (TDF/FTC) and the latest with FTC in combination with the new tenofovir alafenamide fumarate (TAF), a targeted tenofovir pro-drug with a 90% reduction in plasma tenofovir concentrations that significantly improves renal and bone safety compared with TDF.

DTG, a second-generation integrase inhibitor, has a high genetic barrier for the development of resistance mutations, with no need for pharmacological enhancement, in combination with either TDF/FTC or abacavir/lamivudine (ABC/3TC) (the last, coformulated in one pill with DTG).

As we encountered many patients who stopped DTG and EVG/COBI because of adverse events (AE), we analysed the experience with these INSTIs in our whole patient population. Therefore, this study evaluates the real-life effectiveness and safety of DTG and EVG/COBI among a large cohort of naïve and treatment-experienced patients.

Author for correspondence: Eva Poveda, Division of Clinical Virology, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), As Xubias s/n, A Coruña 15006, Spain (e-mail: eva.poveda.lopez@sergas.es).

Materials and Methods

This is an observational study in adult HIV-1-infected patients who started ART with DTG or EVG/COBI from 1 January 2015 to 31 January 2017 at a reference hospital in north-western Spain. Only those patients who had signed the informed consent and with at least one follow-up visit were included. Those patients participating in clinical trials were excluded of the study. Epidemiological, clinical, immunovirological data and information regarding ART were retrospectively recorded. A per-protocol snapshot analysis (HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Week 48) for assessment of the efficacy was done (we excluded patients without viral load assessments in the week 48 analysis window for reasons other than discontinuation because of poor efficacy). The time of follow-up was defined since the day of DTG or EVG/COBI initiation until the day of discontinuation or the last visit to the pharmacy.

A statistical analysis was performed with SPSS v.19. software. Group differences were compared using the Pearson chi-square or Fisher's exact test and Student's *t*-test or the Mann-Whitney *U*-test, respectively, for categorical and continuous variables. Repeated measurements were compared using paired Student's *t*-test or Wilcoxon signed-rank test. The incidence rate and 95% confidence interval [IR (95% CI)] of discontinuations due to AE were estimated as the ratio of the number of discontinuations by 100 patients/year of follow-up. We estimated time to treatment discontinuation of DTG and EVG/COBI for AE by Kaplan-Meier method. Univariate analyses were performed with all the covariates. Multivariate Cox regression analysis, among the statistically significant univariate covariates plus those clinically relevant, was performed to identify risk factors for discontinuation because of AE. *p*-Values of 0.05 or less were considered statistically significant.

Results

Baseline characteristics of the study population.

A total of 542 DTG- or EVG/COBI-based therapies were initiated within the observation period: 275 patients started DTG and 267 EVG/COBI. The combination ABC/3TC/DTG in a single pill was chosen for 195 patients, TDF/FTC/EVG/COBI for 151 patients, TAF/FTC/EVG/COBI for 116 patients and DTG combined with other antiretrovirals (i.e. NRTIs and NNRTIs) for 80 patients.

The majority of patients were Caucasian (90.0%) and men (77.1%) with a median age of 46.4 years (range 21–83), and pre-treated (83.2%). Subjects treated with DTG were significantly older, more frequently co-infected with HCV, in late-stage disease of HIV (C stage of CDC classification) and with higher viral load compared to EVG/COBI group. Epidemiological, clinical, immunological and other baseline characteristics of each group are depicted in table 1. The median time of follow-up was 287.5 ± 186.3 days. The reasons for switching ART were simplification (45.3%), to avoid intolerance or AE (39.2%), drug–drug interactions (9.2%) and detectable viral load (6.3%). In most patients, the previous NRTIs were TDF/FTC (73.7%), with a PI/r (31.7%), NNRTI (29.5%) or an INSTI (26.5%).

Efficacy.

Among pre-treated patients, 80.2% of patients who started DTG and 86.5% of patients who started EVG/COBI had HIV-

RNA < 50 copies/mL at baseline. In both treatment groups, the proportion of patients with virological suppression (<50 copies/mL) increased from baseline to week 48 in 125 from 135 (92.6%) of patients who started DTG and in 71 from 74 (95.9%) of patients receiving EVG/COBI; *p* = 0.3893.

Within naïve patients, at 48 weeks, 20 from 22 patients (90.9%) in the DTG group and 10 from 11 (90.9%) in the EVG/COBI group achieved HIV-RNA < 50 copies/mL (*p* = 0.999).

Safety and tolerability.

During follow-up, the global incidence of discontinuations was 8.5%, and 6.6% were due to side effects [IR 8.4 per 100

Table 1.

Baseline characteristics of the study population.

Variables	DTG (n = 275)	EVG/COBI (n = 267)	<i>p</i> -Value
Demographic-epidemiological			
Male (%)	73.1	79.8	<i>p</i> = 0.067
Age (years ± S.D.)	48.5 ± 10.5	44.7 ± 9.6	<i>p</i> < 0.001
Routes of HIV transmission			
MSM (%)	25.1	37.8	
Heterosexual (%)	28.7	30.7	
IDU (%)	40.7	27.7	
Vertical (%)	1.8	1.5	
Unknown (%)	3.6	2.2	
Race			
Caucasian (%)	92.0	88.4	<i>p</i> = 0.366
Latin (%)	6.5	9.4	
Black (%)	1.5	2.2	
Co-infections			
Anti-HCV positive (%)	42.9	26.6	<i>p</i> < 0.001
HBsAg positive (%)	2.9	3.7	<i>p</i> = 0.587
CDC stage			
A (%)	59.3	74.9	<i>p</i> < 0.001
B (%)	7.3	3.7	
C (%)	33.5	21.3	
HIV status in			
Naïve (%)	12.7	24.0	<i>p</i> < 0.001
Mean CD4 (cells/μL ± S.D.)	346.7 ± 311.5	440.4 ± 342.7	<i>p</i> = 0.182
Mean RNA-HIV (log copies/mL ± S.D.)	5.3 ± 0.8	4.7 ± 0.8	<i>p</i> < 0.001
HIV status in pre-treatment patients			
Mean CD4 (cells/μL ± S.D.)	587.3 ± 348.1	634.4 ± 304.9	<i>p</i> = 0.113
RNA-HIV basal (%VL<50 copies/ml)	80.2	86.5	<i>p</i> = 0.064
Reasons for switching in pre-treatment patients			
Simplification	45.8	48.8	<i>p</i> < 0.001
AE and intolerance	27.5	45.8	
Drug–drug interactions	17.5	1.5	
Detectable VL	9.2	3.9	

MSM, men who have sex with men; IDU, intravenous drug use; CDC, Centers for Disease Control; VL, viral load; AE, adverse event.

patients/year (6.2–10.6)]. The neuropsychiatric disorders were the main AE of discontinuation [59%, IR 4.9 by 100 patients/year (3.2–6.7)]. Overall, 11.6% patients discontinued DTG and 7.1% EVG/COBI during the study period ($p = 0.070$). In the case of DTG, 87.5% [i.e. 10.2% of overall patients treated with DTG and IR 13.9 per 100 patients/year (9.2–20.2)] were due to AE: 70.4% related to neuropsychiatric disturbances [IR 9.8 per 100 patients/year (5.9–15.3)], 22.2% gastrointestinal discomfort [IR 3.1 per 100 patients/year (1.1–6.7)], 3.7% alterations of renal function [IR 0.5 per 100 patients/year (0.0–2.9)] and 3.7% haematology toxicity [IR 0.5 per 100 patients/year (0.0–2.9)]. Most patients reported more than one neuropsychiatric toxicity including abnormal dreams, insomnia, headache, dizziness, nervousness, irascibility, anxiety, depressive symptoms and suicidal ideation.

Among the remaining patients who discontinued DTG, 9.4% were deaths ($n = 3$, not related with DTG) and 3.1% due to virological failure.

In the case of EVG/COBI, 63.1% [i.e. 4.5% of overall patients treated with EVG/COBI and IR 4.4 per 100 patients/year (2.3–7.8)] treatment discontinuations were due to AE: 50% gastrointestinal discomfort [IR 2.2 per 100 patients/year (0.8–4.8)], 33.3% related to neuropsychiatric disorders [IR 1.5 per 100 patients/year (0.4–3.8)] or 16.7% alterations of renal function [IR 0.7 per 100 patients/year (0.1–2.7)]. The rest of discontinuations in EVG/COBI were 21.1% by pharmacological interactions and 15.8% due to virological failure. Statistically significant differences have been found between the percentage of patients who discontinue DTG and EVG/COBI due to adverse events [10.2% *versus* 4.5%, respectively, $p = 0.015$; HR 2.747 (95%CI 1.382–5.461), $p = 0.004$] and neuropsychiatric AEs (6.9% *versus* 1.5%, $p = 0.001$). In most cases, all reported side effects disappeared quickly once these drugs were stopped. The time between the start of DTG and EVG/COBI and its suspension by AEs was 175.7 ± 137.3 and 83.6 ± 68.5 days, respectively ($p = 0.030$) (fig. 1).

A univariate analysis of risk factors for discontinuations due to AE was performed considering age, gender, race, routes of HIV transmission, CDC stage, HBV and HCV coinfection, treatment experience (naïve *versus* pre-treated), ART (DTG *versus* EVG/COBI) and the NRTI combination. Age [HR 1.033 for every one year (95%CI 1.002–1.065), $p = 0.035$] was associated with a higher risk of interruptions for AE in patients treated with both EVG/COBI and DTG. Females were at higher risk of discontinuations than men [HR 2.389 (95%CI 1.196–4.772), $p = 0.014$] in patients treated with both EVG/COBI and DTG. Among those treated with DTG, patients receiving ABC/3TC/DTG were more likely to interrupt treatment due to side effects compared with those on DTG associated with other antiretrovirals [HR 5.183 (95%CI 1.960–13.701), $p = 0.001$].

In the multivariate Cox regression model, female gender [HR 2.255 (95%CI 1.121–4.535), $p = 0.023$] and treatment with DTG [HR 2.453 (95%CI 1.221–4.931), $p = 0.012$] were significantly associated with discontinuations due to AE.

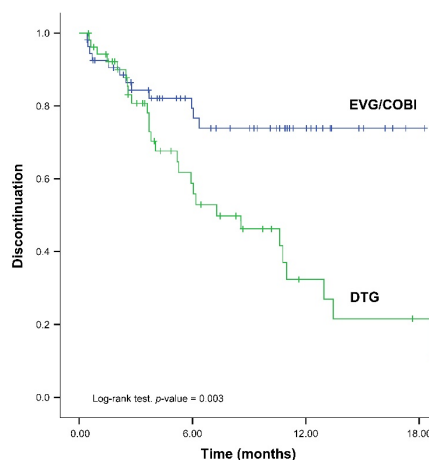


Fig. 1. Relationship between discontinuations due to adverse events after EVG/COBI *versus* DTG initiation. Kaplan-Meier curves for EVG/COBI and DTG exposure and discontinuations because of adverse events. DTG, dolutegravir; EVG/COBI, elvitegravir/cobicistat.

Neither age nor the female gender was associated with an increased risk of discontinuations due to neuropsychiatric adverse events in the multivariate analyses. However, in a multivariate analysis comparing DTG- *versus* EVG/COBI-based therapies, without considering the concomitant antiretrovirals used, the use of DTG was identified as a predictor factor for having higher risk of discontinuation due to neuropsychiatric adverse events [HR 5.906 (95%CI 1.954–17.846), $p = 0.002$]. More specifically, in the multivariate analysis including the specific ART combination DTG/abacavir/lamivudine, EVG/COBI/FTC/TDF, EVG/COBI/FTC/TAF, or DTG combined with other NRTI or NNRTI, the use of DTG/abacavir/lamivudine was associated with higher rates of discontinuations because of neuropsychiatric adverse events [HR 4.380 (95%CI 1.348–14.233), $p = 0.014$]. There were no significant associations between any of the study variables and an increased risk of gastrointestinal and renal function disturbances.

Discussion

In this cohort of 542 HIV-infected patients who initiated DTG- or EVG/COBI-based therapies, the high efficacy of these INSTIs both for naïve and for treatment-experienced patients has been confirmed, as already demonstrated by clinical trials [4–13]. More than 90% of patients achieved or maintained virological suppression within the 48 weeks after DTG or EVG/COBI initiation among treatment-experienced patients, and about 91% of naïve patients achieved virological suppression through the first 48 weeks, as obtained by per-protocol analysis.

However, an unexpected high rate of discontinuations due to adverse events, previously not described in clinical trials, was recognized. The overall rates were 10.2% and 4.5% for patients under DTG and EVG/COBI, respectively. The discontinuations due to neuropsychiatric AEs were significantly higher among patients receiving DTG compared with those on EVG/COBI (6.9% versus 1.5%). Thus, a patient under a DTG-based regimen had 5.9 times more risk of discontinuation due to a neuropsychiatric disorder than a patient receiving EVG/COBI, especially if DTG was administered in combination with ABC/3TC. The most frequent patterns of neuropsychiatric AE were abnormal dreams, mood changes, sleep disturbances, anxiety, depression and suicidal ideation. All of them quickly disappeared after discontinuation of DTG.

Similarly, the occurrence of unexpected discontinuations due to side effects of DTG was reported in three recent observational real-life studies [14–16]. In one of them, the commonest reason leading to DTG discontinuation was neuropsychiatric adverse events (5.6%), particularly among women and older patients. In the other, the rates of discontinuations due to neuropsychiatric events were 9.9%, and in this case, DTG was stopped more frequently if the regimen included the NRTI abacavir.

All these figures are unexpectedly higher than those previously reported in DTG clinical trials related to neuropsychiatric disorders leading to discontinuations that remained below 1% [8–13]. Similarly, in EVG/COBI register studies, the rate of discontinuations due to gastrointestinal or neuropsychiatric disorders was also below 1.1% [4–7].

Herein, age and female gender were associated with a higher risk of treatment interruption for any adverse event in patients treated with both EVG/COBI and DTG. Moreover, patients under DTG treatment and specially those receiving ABC/3TC/DTG were at higher risk of discontinuations due to adverse events. However, only female gender and the use of DTG were finally identified as independent risk factors for treatment discontinuation due to any adverse event. Therefore, women on treatment with EVG/COBI were at higher risk of discontinuations due to adverse events. This is a new finding for EVG/COBI not previously described in real-life studies.

The median time to interruption treatment due to an adverse event was significantly different between DTG and EVG (about 6 versus 3 months, respectively). These times are in accordance with times reported in other real-life studies [14,17] for DTG and clinical trials for EVG [7].

Regarding discontinuations due to neuropsychiatric adverse events, we did not find any association with older age or female gender in the multivariate analysis, conversely to what has recently been published in an observational study [14]. Similar to our results, the ARIA study – which evaluated the efficacy of ABC/3TC/DTG compared to TDF/FTC in combination with atazanavir/r only in women – did not observe higher rates of discontinuations due to neuropsychiatric events related to DTG in women [18]. In our cohort, only the use of DTG, especially in combination with ABC/3TC, was identified as an independent risk factor for discontinuations due to neuropsychiatric events. These findings are in agreement with

the results reported by Boer *et al.*, who found that DTG was switched more frequently in those regimens that include abacavir [15]. However, these findings have not been confirmed in a recent study presented by Llibre *et al.* [19]. Conversely, we did not find significant associations between any of the study variables and an increased risk of discontinuations due to gastrointestinal and renal function disturbances, more frequently observed in patients receiving EVG/COBI compared with DTG. These observations might be explained in part by the concomitant use of cobicistat and TDF in patients receiving EVG/COBI-based therapies.

The reasons for the conflicting results observed between trials and some cohorts such as our data remain unclear and probably several factors including the heterogeneity of the studies populations, time of follow-up and the observational research design might partially explain these findings. For the present study, the main limitations were small sample size, single-centre study and the retrospective observational design that might have introduced uncontrolled bias.

In conclusion, DTG and EVG/COBI demonstrated high efficacy in both treatment-naïve and pre-treated patients. However, an unexpectedly higher rate of discontinuation due to adverse events than that described in clinical trials, especially by neuropsychiatric AEs, was observed. Particularly, DTG especially in concomitant use with abacavir is identified as a predictor for discontinuations due to neuropsychiatric adverse events. The reason underlying the potential interaction between abacavir and dolutegravir in real clinical practice deserves further research, as several real-life studies have concluded an increased risk of neuropsychiatric adverse events that lead to treatment withdrawal. Differences between patients treated with DTG and EVG/COBI should be cautiously interpreted, as this is an observational retrospective study, and therefore, both populations were not comparable. These findings should be considered in the real-life setting when using EVG/COBI and DTG.

Acknowledgements

We would like to thank Biobank of A Coruña (SERGAS) for providing us the technical, ethical and legal advice necessary for the development of our research.

Source of Funding

This work was supported in part by grants from Fondo de Investigación Sanitaria (CPII14/00014, PI10/02166, PI13/02266, CM13/00328, CM15/00233, PI16/02159), and Fundación Profesor Novoa Santos, A Coruña.

Disclosure Statement

Dr. CID-SILVA reports grants from Fondo de Investigación Sanitaria, grants from Fundación Profesor Novoa Santos, during the conduct of the study. Dr. LLIBRE reports grants and personal fees from ViiV Healthcare, personal fees from Gilead Sciences, personal fees from Bristol-Myers Squibb, personal fees from Merck Sharp & Dohme, outside the submitted work. Dr. FERNANDEZ-BARGIELA has nothing to disclose. Dr. MARGUSINO-FRAMINÁN has nothing to disclose. Dr. Balboa-Barreiro has nothing to disclose. Dr. Pernas has nothing

to disclose. Dr. Martín-Herranz has nothing to disclose. Dr. Castro Iglesias has nothing to disclose. Dr. POVEDA reports grants from Fondo de Investigación Sanitaria, grants from Fundación Profesor Novoa Santos, during the conduct of the study; grants, personal fees and non-financial support from JANSSEN CILAG, grants and non-financial support from GILEAD SCIENCES, personal fees and non-financial support from MERCK SHARP & DOHME, non-financial support from ViiV Healthcare, outside the submitted work.

References

- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services, July 14, 2016. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> (last accessed on 18 April 2017).
- Panel Members of European AIDS Clinical Society (EACS). European Guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe version 8.0. EACS, October 2015. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.0-english.pdf (last accessed on 18 April 2017).
- Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan nacional sobre el sida respecto al tratamiento antiretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2017). SEIMC, January 2017. <http://gesida-seimc.org/contenidos/guiasclnicas/2017/gesida-guiasclnicas-2017-TAR.pdf>.
- Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D *et al.* Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012;**379**:2439–48.
- DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramathanathan S *et al.* Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;**379**:2429–38.
- Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E *et al.* Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2016;**16**:43–52.
- Cohen C, Elion R, Ruane P, Shamblaw D, DeJesus E, Rashbaum B *et al.* Randomized, phase 2 evaluation of two single-tablet regimens elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for the initial treatment of HIV infection. *AIDS* 2011;**25**:F7–F12.
- Ra F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM *et al.* Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013;**13**:927–35.
- Pappa K, Baumgarten A, Felizarta F, Florence E, Portilla J, Walmsley S *et al.* Dolutegravir + abacavir/lamivudine once daily superior to tenofovir/emtricitabine/efavirenz in treatment naïve HIV subjects: 144-week results from SINGLE (ING114467). ICAAC 2014, September 5–9, 2014, Washington, DC. Abstract H-647a.
- Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini Matthias, Henry K *et al.* Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV* 2015;**2**:e127–e136.
- Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF *et al.* Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 2013;**382**:700–08.
- Castagna A, Maggiolo F, Penco G, Wright D, Mills A, Grossberg R *et al.* Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *JID* 2014;**210**:354–362.
- Lake J, Trotter B, Garcia-Diaz J, Edelstein H, Kumar P, Bredeek UF *et al.* STRIVING: switching to abacavir/dolutegravir/lamivudine fixed dose combination (ABC/DTG/3TC FDC) from a PI, NNRTI or INI-based regimen maintains HIV suppression at Week 48. Presented at the 21st International AIDS Conference; July 18–22, 2016; Durban, South Africa. Abstract 720.
- Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, Kolb M, Word E, Stellbrink HJ *et al.* Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Med* 2017;**18**:56–63.
- de Boer MG, van den Berk GE, van Holten N, Orszycyn JE, Dorama W, Moha DA *et al.* Intolerance of dolutegravir-containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice. *AIDS* 2016;**30**:2831–2834.
- Borghetti A, Baldin G, Capetti A, Sterrantino G, Rusconi S, Latini A *et al.* Efficacy and tolerability of dolutegravir and two nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors in HIV-1-positive, virologically suppressed patients. *AIDS* 2017;**31**:457–459.
- Bonfanti P, Madeddu G, Gulminetti R, Squillace N, Orofino G, Vitello P *et al.* Discontinuation of treatment and adverse events in an Italian cohort of patients on dolutegravir. *AIDS* 2017;**31**(455):460.
- Orrell C, Hagins D, Belonosova E, Porteiro N, Walmsley S, Falcó V *et al.* Superior efficacy of dolutegravir/abacavir/lamivudine (DTG/ABC/3TC) fixed dose combination (FDC) compared with ritonavir (RTV) boosted atazanavir (ATV) plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC) in treatment-naïve women with HIV-1 infection (ARIA study). Presented at the 21st International AIDS Conference; July 18–22, 2016, Durban, South Africa. Abstract 10215.
- Llibre JM, Esteve A, Miro JM, Mateo G, Curran A, Podzamczar D *et al.* Discontinuation of dtg, evg/c, and ral due to toxicity in a prospective cohort. Presented at the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); February 13–16, 2017, Seattle, Washington. Abstract 651.

**Estudio II. Respuesta inicial al tratamiento en
pacientes infectados por el subtipo F del VIH
que han iniciado tratamiento antirretroviral
basado en inhibidores de la integrasa**

Resumen

Un total de 153 pacientes VIH-1 naïve empezaron tratamiento entre enero 2015 y febrero 2017 en nuestro centro. De ellos, 114 pacientes iniciaron tratamiento con un régimen basado en INI (74.5%) y de ellos, se ha podido determinar el subtipo del VIH en 103 pacientes. Se identificaron variantes no-B en 45.6% de los pacientes, con la siguiente distribución: F (27.2%), CRF02_AG (5.7%), A (3.9%), CRF01_AE (2.9%), G (1.9%), CRF14_BG (1%), C (1%), D (1%) y CRF18_cpx (1%). El estudio que presentamos fue realizado comparando los dos subtipos más prevalentes en nuestra población que iniciaron tratamiento antirretroviral con un régimen basado en INI: subtipo B (n=56) y subtipo F (n=28). Ninguna de las secuencias genotípicas basales de los subtipos B y F mostraron sustituciones asociadas a resistencia a INI o ITIAN.

Las variantes del VIH-1 más prevalentes en pacientes que han iniciado tratamiento antirretroviral basado en un inhibidor de la integrasa en los últimos dos años en nuestro hospital fueron el subtipo B (54.4%) y el subtipo F (27.2%).

La respuesta virológica al tratamiento antirretroviral basado en inhibidores de la integrasa fue significativamente menor en pacientes infectados por el subtipo F del VIH-1 comparado con subtipo B a la semana 12 (25.0 vs. 75.0%) y 24 (59.1 vs. 95.0%). El subtipo F se asoció de manera independiente con la respuesta virológica a la semana 24 [odds ratio 11.8 (95% IC 1.1–119.9); p=0.037].

Los resultados obtenidos en este estudio han sido publicados en “AIDS” en Enero de 2018. Doi: 10.1097/QAD.0000000000001679. Online ISSN: 1473-5571, Factor de impacto JCR 2017: 4.914

Research Letter

AIDS 2018, **32**:121–125

Initial treatment response among HIV subtype F infected patients who started antiretroviral therapy based on integrase inhibitors

Purificación Cid-Silva^{a,b}, Luis Margusino-Framiñán^{a,b}, Vanesa Balboa-Barreiro^c, Isabel Martín-Herranz^b, Ángeles Castro-Iglesias^a, Berta Pernas-Souto^a, Josep M. Llibre^d and Eva Poveda^a

HIV-1 subtype B (54.4%) and subtype F (27.2%) are the most prevalent variants in patients who started antiretroviral therapy including an integrase inhibitor in the last 2 years in Northwest Spain. Virological response rates to antiretroviral therapy based on integrase inhibitor were significantly lower among F subtypes compared with B subtypes at weeks 12 (25.0% vs. 75.0%) and 24 (59.1% vs. 95.0%). Subtype F was independently associated with virological response at 24 weeks [odds ratio 11.8 (95% confidence interval 1.1–119.9); $P=0.037$].

The HIV-1 group M subtype B is the predominant HIV-1 clade in Western Europe. However, the prevalence of HIV-1 non-B subtypes has been increasing in the last years across Western and Central Europe [1]. This trend is also observed in Spain, with the circulating recombinant form 02_AG (CRF02_AG) being the most common circulating non-B subtype (38%) [2]. Nonetheless, we have previously described in Galicia (Northwest of Spain) an unexpectedly high prevalence of subtype F with a rapid and preferential transmission among MSM [3,4].

Phylogenetic analysis identified the putative origin of this subtype F in Latin America and Brazil and established its introduction in Galicia approximately 24 years ago; however, its growth to epidemic proportion occurred in the last 8 years [4]. Moreover, we also described that virological response rates to antiretroviral therapy (ART) were significantly lower among subtype F-infected patients compared with subtype B at weeks 24, 48, and 96 [5]. Interestingly, subtype F and high baseline plasma HIV RNA levels were independently associated with virological response at 24 weeks. The reasons underlying these differences remain elusive.

In that study, most patients started ART based on nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) (51.4%) or protease inhibitors (41.1%). Only a small proportion of patients (7.5%) initiated an integrase inhibitor (INI)-based therapy. Considering the high efficacy and safety profile of INI, current HIV treatment

guidelines have positioned this drug family as the preferred option for treatment-naïve patients [6–8]. In this context, it is interesting to evaluate whether this poor response to ART observed among subtype F compared with subtype B is also maintained with INI-based therapies.

Herein, we evaluate the virological response of simultaneous HIV-1 subtype F compared with subtype B-infected patients who initiated ART based on INI from January 2015 to February 2017 at our institution in Northwest Spain. Patient demographics (age, sex, and risk behaviour), laboratory (HIV RNA, HIV subtypes, and CD4⁺ cell counts), and clinical parameters at the time of diagnosis and treatment initiation were recorded. In addition, the response to ART was retrospectively analysed. A statistical analysis was performed using SPSS, version 19 (SPSS Inc., IBM Corp., Armonk, New York, USA).

A total of 153 newly diagnosed HIV-1 patients started ART from January 2015 to February 2017 at our institution. From them, 114 patients (74.5%) received an INI-based regimen and of these, HIV subtype could be determined in 103 patients. Non-B variants were found in 45.6% of patients with the following distribution: F (27.2%), CRF02_AG (5.7%), A (3.9%), CRF01_AE (2.9%), G (1.9%), CRF14_BG (1%), C (1%), D (1%) and CRF18_cpx (1%). Subsequent analyses were performed comparing the two most prevalent subtypes seen in our population who started ART with an INI-based regimen: subtype B ($n=56$) and subtype F ($n=28$). None of the baseline genotype sequences from subtype B or F harboured any substitution associated with resistance to INI or NRTIs.

Table 1 displays the main characteristics of this population at the time of diagnosis and ART initiation. There were baseline differences between patients infected with subtype B or F regarding the nationality, most of them White but with more Latinos with subtype B (19% vs. 0%, respectively, $P=0.013$). Moreover, the rate of AIDS-defining diseases at ART initiation was higher for subtype F-infected patients (12.5% vs. 39.3%, respectively; $P=0.002$). Mean CD4⁺ at diagnosis (532 vs. 295; $P=0.01$) was lower in the subtype F group. Mean HIV RNA levels at diagnosis were significantly higher among subtype F compared with subtype B patients (4.8 vs. 5.3; $P=0.004$). Not unexpectedly, the mean time to ART initiation was shorter among patients infected with subtype F variants (22.2 vs. 2.8 months; $P=0.003$).

DOI:10.1097/QAD.0000000000001679

ISSN 0269-9370 Copyright © 2017 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.
Copyright © 2017 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

121

Table 1. Characteristics of the study population and treatment response to integrase inhibitors (subtype B vs. F).

Variables	Subtype B (N=56)	Subtype F (N=28)	Subtype B vs. F
Demographic epidemiological			
Male (%)	82.1	96.4	<i>P</i> =0.090
Age (years ± SD)	40.2 ± 10.1	39.2 ± 10.3	<i>P</i> =0.662
Routes of HIV transmission			
MSM (%)	62.5	75.0	
Heterosexual (%)	21.4	14.3	
IDU (%)	10.7	7.1	
Unknown (%)	5.4	3.6	
Race			
White (%)	80.4	100.0	<i>P</i> =0.013
Latin (%)	19.6	0.0	
Coinfections			
Anti-HCV positive (%)	12.5	0	<i>P</i> =0.090
HBsAg positive (%)	0	3.6	<i>P</i> =0.333
Late diagnosis (%) (< 350 cells/μl ± SD)	40.0	67.9	<i>P</i> =0.051
AIDS-defining diseases at ART initiation (%)	12.5	39.3	<i>P</i> =0.002
HIV status			
Mean CD4 ⁺ nadir (cells/μl ± SD)	363.9 ± 267.7	267.9 ± 351.8	<i>P</i> =0.168
Mean CD4 ⁺ at diagnosis (cells/μl ± SD)	532.2 ± 405.9	294.6 ± 362.1	<i>P</i> =0.011
Mean CD4 ⁺ at ART initiation (cells/μl ± SD)	407.7 ± 335.4	298.7 ± 393.5	<i>P</i> =0.189
Mean RNA HIV at diagnosis (log copies/ml ± SD)	4.8 ± 0.8	5.3 ± 0.8	<i>P</i> =0.004
Mean RNA HIV at ART initiation (log copies/ml ± SD)	4.9 ± 0.7	5.3 ± 0.7	<i>P</i> =0.022
ART initiation delay after diagnosis (months)	22.2 ± 36.5	2.8 ± 7.8	<i>P</i> =0.003
INI regimens at ART initiation (%)			
EVG	55.4	50.0	<i>P</i> =0.808
DTG	32.1	39.3	
RAL	12.5	10.7	
Follow-up time (months ± SD)	8.5 ± 6.4	9.0 ± 5.9	<i>P</i> =0.722
Adherence to ART according to Pharmacy records (% ± SD)	98.4 ± 5.6	97.8 ± 5.5	<i>P</i> =0.415
Patients with HIV RNA <50 copies/ml after ART initiation			
At 12 weeks on therapy (%)	75.0	25.0	<i>P</i> =0.032
At 24 weeks on therapy (%)	95.0	59.1	<i>P</i> =0.010
At 36 weeks on therapy (%)	100.0	87.5	<i>P</i> =0.400
At 48 weeks on therapy (%)	100.0	80.0	<i>P</i> =0.195
Mean CD4⁺ after ART initiation			
At 12 weeks on therapy (cells/μl ± SD)	666.6 ± 365.4	405.7 ± 479.2	<i>P</i> =0.158
At 24 weeks on therapy (cells/μl ± SD)	499.7 ± 296.7	462.9 ± 370.9	<i>P</i> =0.727
At 36 weeks on therapy (cells/μl ± SD)	703.2 ± 334.9	302.7 ± 271.1	<i>P</i> =0.010
At 48 weeks on therapy (cells/μl ± SD)	766.1 ± 194.5	425.2 ± 274.8	<i>P</i> =0.003

ART, antiretroviral therapy; DTG, dolutegravir; EVG, elvitegravir; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HCV, hepatitis C virus; INI, integrase inhibitor; RAL, raltegravir.

Virological response, defined as achievement of HIV RNA below 50 copies/ml, was retrospectively assessed at 12, 24, 36, and 48 weeks after ART initiation. Interestingly, the rates of virological response were lower among patients infected with subtype F variants compared with subtype B variants at weeks 12 (75% vs. 25%) and 24 (95% vs. 59.1%), but not thereafter. However, considering the definition used by the US Department of Health and Human Services for virological failure (HIV RNA >200 copies/ml) none patients infected with subtype F failed after 36 weeks of follow-up [6]. Increases in CD4⁺ cell counts were similar between subtype B and F in the first weeks but significantly different at weeks 36 (703 vs. 302) and 48 (766 vs. 425) (Table 1).

In multivariate analysis, only infection with a subtype F variant [odds ratio 11.8 (95% confidence interval (CI) 1.1–119.9); *P*=0.037] was recognized as an independent predictor of a poor virological response at 24 weeks after adjusting for viral load, CD4⁺ cell count, and AIDS-defining diseases at ART initiation. The

corresponding odds ratio for baseline viral load, CD4⁺, and AIDS-defining diseases at ART initiation were: [3.4 (95% CI 0.6–19.0); *P*=0.166], [0.9 (95% CI 0.9–1.0); *P*=0.539]; [1.3 (95% CI 0.2–8.8; *P*=0.767), respectively.

Previously, we have described an impaired treatment response among subtypes F compared to B subtypes at 24, 48, and even at 96 weeks, most of them exposed to NNRTI- or protease inhibitor-based regimens [5]. Herein, we demonstrated that this poorer treatment response to ART among F subtypes has also been confirmed in 114 HIV-infected patients receiving an INI-based regimen in the last two years. However, in this case, the differences in the rates of patients achieving suppressed viremia between B and F subtype was only statistically significant at 12 and 24 weeks (75% vs. 25% and 95% vs. 59.1%, respectively), suggesting a slower virological response in subtype F. These findings might suggest that INI-based therapies could be more effective among subtype F infected patients than NNRTI or

protease inhibitors. However, prospective and controlled studies are necessary to confirm this.

The reasons underlying these findings are still unknown. The presence of natural polymorphisms conferring resistance to specific antiretrovirals or poor adherence to ART in the group of subtype F patients might explain in part the lower rates of virological response. However, in our previous study, the presence of polymorphisms associated with reduced susceptibility to these drugs did not account for the poor virological response observed among subtype F patients [5]. Moreover, considering pharmacy records (adjusted by missing visits), no differences were found in rates of adherence between subtype B and F patients in the present study (98.4% vs. 97.8%, respectively). Although lower adherence has been described among some ethnic minorities in the United States [9], no Latin origin was observed among subtype F-infected patients, therefore, these racial differences would not explain the poor response observed in subtype F. In more detail, all Latinos included in the study were infected by subtype B variants and came from Venezuela (27.4%), Colombia (18.2%), Republican Dominican (18.2%), Peru (18.2%), Cuba (9.0%), and 9.0% had an undetermined Latin origin. In addition, around half of the Latinos included in the study acquired the HIV infection in Spain.

Some studies have already described that natural polymorphisms in the integrase region that might influence the genetic barrier for the development of resistance or drive the selection of a specific resistance pathway were more frequent among HIV-1 non-B subtypes than in B subtypes [10,11]. However, there is no evidence to date that natural genetic variation within the HIV-1 integrase affects the clinical responses to current available INI [12–15]. As the overall prevalence of subtype F accounts for less than 1% of HIV-1 infections worldwide, it is likely to be under represented in clinical trials. Therefore, it will be necessary to assess the susceptibility of subtype F variants to currently used INI.

In the present study, no significant differences were observed in the prevalence of polymorphisms associated with resistance to INI within the integrase sequences analysed. Indeed, none of the integrase sequences from subtype F harboured any substitution associated with resistance to INI. Only two patients infected with subtype B harboured the T97A mutation. This is a polymorphic accessory mutation with minimal effects on INI susceptibility but in combination with other major resistance mutations (i.e. Y143C/R) reduces susceptibility to elvitegravir and raltegravir. Furthermore, 60.7% of subtype F study participants were treated with INI with low barrier against resistance development (raltegravir and elvitegravir) and we did not see any virological failure at 48 weeks or selection of resistance-associated substitutions.

Of note, an impaired CD4⁺ recovery was observed after 48 weeks of therapy, with significantly higher CD4⁺ cell counts observed among subtype B patients compared with F subtypes after 36 and 48 weeks (703.3 vs. 302.7 and 766.1 vs. 425.2, respectively). Subtype F study participants had significantly lower CD4⁺ cell counts at diagnosis and numerically lower nadir CD4⁺ cell counts and CD4⁺ cells at ART initiation. These two later did not achieve statistical significance probably because of the low number of study participants with subtype F. Indeed, a higher proportion of them had AIDS-defining diseases at ART initiation (12.5% vs. 39.9%, respectively; $P=0.002$). These features, might explain in part this lower CD4⁺ recovery after ART initiation compared with B subtypes. Thus, subtype F study participants had a significantly more advanced HIV infection at diagnosis. If this reflects a more rapid progression of HIV infection with subtype F vs. B, or a later diagnosis in these study participants due to other unknown factors deserves further investigation. Similarly, the jeopardized CD4⁺ cell recovery could simply be a reflection of the lower CD4⁺ cell count at ART initiation, or alternatively could be intrinsically related to subtype F attributes or the slower virological response observed with INI.

These findings might have important implications in the prevention of HIV transmission. Several studies have demonstrated the high preventive value of achieving controlled HIV RNA levels (<50 copies/ml) in the initial treatment in HIV-infected patients [16–18]. Therefore, as ART is one of the most successful strategies to prevent HIV transmission, a delay in suppressing viremia once ART is initiated might increase the time at risk for HIV transmission.

Moreover, these data highlight specific features among subtype F HIV-infected patients related with a worse clinical prognosis (i.e. higher HIV RNA levels and AIDS-related events, lower CD4⁺ recovery after ART) compared with subtype B. Therefore, identifying specific epidemiological features of subtype F-infected study participants could help design specific public health strategies for their earlier targeted diagnosis. HIV subtype determination must be recommended for newly diagnosed HIV-infected individuals in our sanitary area for an optimization of their clinical follow-up. Indeed, specific strategies for prevention, diagnosis, and treatment for subtype F-infected patients would be desirable.

The molecular mechanism that might explain the higher viral load and the lower CD4⁺ cell counts observed among the subtype F HIV-infected population compared with subtype B merits further study. Differences regarding the replication capacity or fitness have been described among HIV-1 subtypes. Some studies have suggested that HIV-1 subtype F isolates may be slightly more fit than the majority of group M isolates. However, these studies are performed in small numbers of subtype F

isolates, based on specific gene sequence or genetic factors (i.e. HIV-1 protease, long terminal repeat) and not on the entire viral genome. Moreover, immunological pressures and host environment may also play an important role in the evolution of viral subtypes that may ultimately impact on viral replication and pathogenesis [19–22]. Therefore, additional studies analysing the potential virological and immunological mechanisms that might explain the apparent increased pathogenicity of subtypes F compared with subtypes B are required.

The main limitations for this study are the existence of significant baseline differences in characteristics associated with poorer treatment response, the small sample size, and that it is a single-centre study which could introduce uncontrolled bias. Moreover, it might be a potential bias in regard to the selection of the study population as only those patients who started ART were included.

In summary, subtype F remains as the most prevalent non-B subtype among newly diagnosed HIV-1-infected persons in Northwest Spain. For the first time, we have identified a significant delay in the initial virological response and a poorer immune recovery associated with subtype F in patients initiating an INI-based regimen. Indeed, the presence of subtype F was identified as the major determinant of a poor virological response to INI-based regimens. These results might have implications for the prevention of HIV transmission, ART virological response, and immune recovery in this population. Therefore, additional prospective studies are warranted to identify the reasons underlying the later diagnosis vs. faster progression of this subtype as well as the delayed viroimmunological response with INI regimens to implement the best prevention and clinical strategies for the clinical follow-up of subtype F patients.

Acknowledgements

The work was supported in part by grants from Fondo de Investigación Sanitaria (CPII14/00014, PI10/02166, PI13/02266, CM13/00328, CM15/00233, PI16/02159), and Fundación Profesor Novoa Santos, A Coruña. We would like to thank to Biobank of A Coruña (SERGAS) for providing us the technical, ethical and legal advice necessary for the development of our research.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

^aGrupo de Virología Clínica; ^bServicio de Farmacia; ^cUnidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC)-Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Sergas, Universidade da Coruña

(UDC); and ^dInfectious Diseases Service and 'Fight AIDS' Foundation, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain.

Correspondence to Eva Poveda, Grupo de Virología Clínica, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), As Xubias s/n, A Coruña 15006, Spain.

Tel: +34 981 17 81 89, +34 981 17 63 99;

fax: +34 981 17 63 98;

e-mail: eva.poveda.lopez@sergas.es

Received: 21 June 2017; revised: 26 September 2017; accepted: 16 October 2017.

References

1. Beloukas A, Psarris A, Giannelou P, Kostaki E, Hatzakis A, Paraskevis D. **Molecular epidemiology of HIV-1 infection in Europe: an overview.** *Infect Genet Evol* 2016; **46**:180–189.
2. Yebra G, de Mulder M, Martín L, Rodríguez C, Labarga P, Viciana I, et al. Cohort of the Spanish AIDS Research Network (CoRIS). **Most HIV type non-B infections in the Spanish Cohort of Antiretroviral Treatment-Naive HIV-infected patients (CoRIS) are due to recombinant viruses.** *J Clin Microbiol* 2012; **50**:407–413.
3. Pernas B, Mena A, Cañizares A, Grandal M, Castro-Iglesias A, Pértiga S, et al. **Trends on epidemiological, virological, and clinical features among newly diagnosed HIV-1 persons in Northwest Spain over the last 10 years.** *J Med Virol* 2015; **87**:1319–1326.
4. Paraskevis F, Kostaki E, Beloukas A, Cañizares A, Aguilera A, Rodríguez J, et al. **Molecular characterization of HIV-1 infection in Northwest Spain (2009–2013): investigation of the subtype F outbreak.** *Infect Genet Evol* 2015; **30**:96–101.
5. Pernas B, Grandal M, Mena A, Castro-Iglesias A, Cañizares A, Wyles DL, et al. **High prevalence of subtype F in newly diagnosed HIV-1 persons in northwest Spain and evidence for impaired treatment response.** *AIDS* 2014; **28**:1837–1840.
6. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services, 14 July 2016. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. [Accessed 20 June 2017]
7. Panel Members of European AIDS Clinical Society (EACS). European Guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe version 8.0. EACS, October 2015. Available at: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.0-english.pdf. [Accessed 20 June 2017]
8. Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GesiDa/Plan nacional sobre el sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2017). SEIMC, January 2017. Available at: <http://gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2017/gesida-guiasclinicas-2017-TAR.pdf>. [Accessed 20 June 2017]
9. Larios SE, Davis JN, Gallo LC, Heinrich J, Talavera G. **Concerns about stigma, social support and quality of life in low-income HIV-positive Hispanics.** *Ethn Dis* 2009; **19**:65–70.
10. Han YS, Mespède T, Wainberg MA. **Differences among HIV-1 subtypes in drug resistance against integrase inhibitors.** *Infect Genet Evol* 2016; **46**:286–291.
11. Garrido C, Soriano V, Geretti AM, Zahonero N, García S, Booth C, et al. **Resistance associated mutations to dolutegravir (S/GSK1349572) in HIV-infected patients: impact of HIV subtypes and prior raltegravir experience.** *Antiviral Res* 2011; **90**:164–167.
12. Bittencourt C, Lindenmeyer M, Lima S, dos Santos R, Lopes S, Couto JC, et al. **Lack of primary mutations associated with integrase inhibitors among HIV-1 subtypes B, C, and F circulating in Brazil.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; **51**:7–12.

13. Rockstroh JK, Tepler H, Zhao J, Sklar P, Miller MD, Harvey CM, *et al.* **Clinical efficacy of raltegravir against B and non-B subtype HIV-1 in phase III clinical studies.** *AIDS* 2011; **25**:1365–1369.
14. Sierra S, Lübke N, Walter H, Schülter E, Reuter S, Fätkenheuer G, *et al.*, SnoB-Study group. **The SnoB study: frequency of baseline raltegravir resistance mutations prevalence in different non-B subtypes.** *Med Microbiol Immunol* 2011; **200**: 225–232.
15. Liibre JM, Pulido F, García F, García Deltoro M, Blanco JL, Delgado R. **Genetic barrier to resistance for dolutegravir.** *AIDS Rev* 2015; **17**:56–64.
16. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, *et al.*, PARTNER Study Group. **Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy.** *JAMA* 2016; **316**:171–181.
17. Lampe FC, Antiretrovirals, Sexual Transmission Risk, and Attitudes (ASTRA) Study Group. **Sexual behaviour among people with HIV according to self-reported antiretroviral treatment and viral load status.** *AIDS* 2016; **30**:1745–1759.
18. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, *et al.*, HPTN 052 Study Team. **Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy.** *N Engl J Med* 2011; **365**:493–505.
19. Poveda E, de Mendoza C, Parkin N, Choe S, García-Gasco P, Corral A, Soriano V. **Evidence for different susceptibility to tipranavir and darunavir in patients infected with distinct HIV-1 subtypes.** *AIDS* 2008; **22**:611–616.
20. Turk C, Carobene M, Monczor A, Rubio AE, Gomez-Carrillo M, Salomón H. **Higher transactivation activity associated with LTR and Tat elements from HIV-1 BF intersubtype recombinant variants.** *Retrovirology* 2006; **3**:14.
21. van Opijnen T, Jeeninga RE, Boerlijst MC, Pollakis GP, Zetterberg V, Salminen M, Berkhout B. **Human immunodeficiency virus type 1 subtypes have a distinct long terminal repeat that determines the replication rate in a host-cell-specific manner.** *J Virol* 2004; **78**:3675–3683.
22. Rubio AE, Abraha A, Carpenter CA, Troyer RM, Reyes-Rodríguez AL, Salomon H, *et al.* **Similar replicative fitness is shared by the subtype B and unique BF recombinant HIV-1 isolates that dominate the epidemic in Argentina.** *Plos One* 2014; **9**:e92084.

Estudio III. Impacto del uso de tenofovir alafenamida fumarato vs tenofovir disoproxil fumarato en el perfil lipídico, ambos coformulados con elvitegravir, cobicistat y emtricitabina

Resumen

En la actualidad están disponibles dos terapias antirretrovirales basadas en elvitegravir/cobicistat para el tratamiento de pacientes VIH, una combinada con emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (EVG/c/FTC/TDF) y otra con emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato (EVG/c/FTC/TAF). Este estudio evaluó las modificaciones en el perfil lipídico de pacientes que recibieron estos dos tratamientos en los últimos tres años en nuestra área sanitaria. Se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo en pacientes infectados por VIH que recibieron EVG/c/FTC/TDF o EVG/c/FTC/TAF desde enero 2015 hasta enero 2018 en un hospital de referencia en el noroeste de España. Se recogieron datos epidemiológicos, clínicos e inmunoviroológicos. Se realizó un análisis estadístico usando el software SPSS.

Un total de 384 terapias basadas en EVG/c fueron iniciadas durante el periodo de estudio, 151 EVG/c/FTC/TDF y 233 EVG/c/FTC/TAF. Se observó una influencia negativa significativa en todos los parámetros del perfil lipídico en pacientes pretratados y en colesterol total (CT) y LDL-C en pacientes naïve tras 48 semanas de tratamiento con EVG/c/FTC/TAF, mientras estos parámetros permanecieron estables en el grupo que recibió EVG/c/FTC/TDF. Durante el seguimiento, una mayor proporción de pacientes en el grupo EVG/c/FTC/TAF tuvieron niveles de lípidos por encima del rango normal (63.1% CT, 56.2% LDL-C) y precisaron prescripción de fármacos hipolipemiantes (11.9%).

Se identificó el número de factores de riesgo cardiovasculares como un predictor independiente de la prescripción de hipolipemiantes en pacientes tratados con EVG/c/FTC/TDF y EVG/c/FTC/TAF [OR 1.66 (95% CI 1.01–2.72);p=0.043]. En pacientes tratados con EVG/c/FTC/TAF, el cociente colesterol total/HDL-C medio de las primeras 48 semanas de tratamiento fue asociado con una mayor probabilidad de prescripción de hipolipemiantes en el análisis multivariante [OR 1.6 (95% CI 1.12–2.52);p=0.011].

Se han observado cambios significativos en el perfil lipídico de pacientes que han recibido EVG/c/FTC/TAF. Fue necesario prescribir fármacos hipolipemiantes en casi el doble de pacientes que recibieron EVG/c/FTC/TAF (11.9%) en comparación con EVG/c/FTC/TDF (4.7%).

Los resultados obtenidos en este estudio han sido publicados on line en “Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology” en Noviembre de 2018. Doi: 10.1111/bcpt.13161. Online ISSN: 1742-7843, Factor de impacto JCR 2017: 2.659

Received: 3 August 2018 | Accepted: 22 October 2018

DOI: 10.1111/bcpt.13161

ORIGINAL ARTICLE



Treatment with tenofovir alafenamide fumarate worsens the lipid profile of HIV-infected patients versus treatment with tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine

Purificación Cid-Silva^{1,2} | Noelia Fernández-Bargiela² | Luis Margusino-Framiñán^{1,2} |
 Vanesa Balboa-Barreiro³ | Álvaro Mena-De-Cea^{1,4} | Soledad López-Calvo⁴ |
 Pilar Vázquez-Rodríguez⁴ | Isabel Martín-Herranz² | Enrique Míguez-Rey¹ |
 Eva Poveda-López⁵ | Ángeles Castro-Iglesias^{1,4}

¹Division of Clinical Virology, Biomedical Research Institute of A Coruña (INIBIC)-University Hospital of A Coruña (CHUAC), SERGAS, University of A Coruña (UDC), A Coruña, Spain

²Service of Pharmacy, University Hospital of A Coruña (CHUAC), SERGAS, A Coruña, Spain

³Clinical Epidemiology and Biostatistics Unit, Biomedical Research Institute of A Coruña (INIBIC)-University Hospital of A Coruña (CHUAC), SERGAS, University of A Coruña (UDC), A Coruña, Spain

⁴Service of Infectious Internal Medicine, University Hospital of A Coruña (CHUAC), SERGAS, A Coruña, Spain

⁵Group of Virology and Pathogenesis, Galicia Sur Health Research Institute (IIS Galicia Sur)-Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, SERGAS-UVigo, Vigo, Spain

Correspondence

Purificación Cid Silva, Division of Clinical Virology, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), A Coruña, Spain.
 Email: purificacion.cid.silva@sergas.es

Funding Information

This work was supported in part by grants from Fundación Profesor Novoa Santos, A Coruña.

Abstract

Two elvitegravir/cobicistat-based therapies combined with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (EVG/c/FTC/TDF) or emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate (EVG/c/FTC/TAF) are currently available for HIV patients. This study evaluated the modifications in the lipid profile of patients who received these treatments in the last three years at our institution. A retrospective observational study in HIV-infected patients who received EVG/c/FTC/TDF or EVG/c/FTC/TAF from January 2015 to January 2018 at a reference hospital in northwestern Spain was carried out. Epidemiological, clinical and immunovirological data were recorded. A statistical analysis was performed using SPSS software. A total of 384 EVG/c-based therapies were initiated during the study period, 151 EVG/c/FTC/TDF and 233 EVG/c/FTC/TAF. A significantly negative influence in all the lipid profile parameters in experienced patients and total cholesterol (TC), and LDL-C in naïve patients were observed after 48 weeks of treatment with EVG/c/FTC/TAF, while these parameters remained stable in the EVG/c/FTC/TDF group. During follow-up, a greater proportion of patients had lipid levels above the normal range (63.1% TC, 56.2% LDL-C) and new lipid-modifying drugs were prescribed (11.9%) in the EVG/c/FTC/TAF group. The number of cardiovascular risk factors (OR 1.66 [95% CI 1.01-2.72]; $P = 0.043$) was recognised as an independent predictor of lipid-lowering prescription for patients treated with both EVG/c/FTC/TDF and EVG/c/FTC/TAF. For patients treated with EVG/c/FTC/TAF, the mean total cholesterol to HDL ratio in the first 48 weeks of the study treatment was associated with a higher likelihood of lipid-lowering prescription in multivariate analysis (OR 1.6 [95% CI 1.12-2.52]; $P = 0.011$). Significant changes in lipid profile have been observed in patients who have received EVG/c/FTC/TAF. It was necessary to prescribe almost twice the number of lipid-lowering drugs to patients who received EVG/c/FTC/TAF (11.9%) vs EVG/c/FTC/TDF (4.7%).

KEYWORDS

adverse events, dyslipidemia, HIV, tenofovir alafenamide fumarate, tenofovir disoproxil fumarate

1 | INTRODUCTION

Antiretroviral therapy (ART) has dramatically changed the prognosis of human immunodeficiency virus (HIV) infection, with a significant decrease in morbidities and mortalities related to AIDS. The availability of these drugs has been a key factor in prolonging the lives of those infected, whose life expectancy has increased from less than 2 years after AIDS illness in the past two decades in patients who receive optimum treatment in the present, approaching that of the general population.¹ However, long-term use of ART is not free from side effects, and has been related to worsening observed in glucose and lipid values and associated with the risk of developing atherosclerosis, coronary artery disease, and increased incidence of acute myocardial infarction.^{2,3} In addition, the ageing population has brought about an increase in the incidence of comorbidities such as dyslipidaemia, hypertension and diabetes,⁴ while there is also a high rate of HIV-smoking patients.⁵ Furthermore, HIV infection leads to a series of immunological changes (ie low CD4/CD8 ratio, low T cell proliferative potential, reduced T cell repertoire, increased IL-6, increased T cell activation, reduced thymus function, reduced response to vaccines⁶) due to the baseline immune activation and persistent chronic inflammation caused by the virus, which can affect a diverse range of organs, thus leading to cardiovascular damage. Taking the above into account, it is clear that cardiovascular disease has now become one of the main causes of death in HIV patients.^{2,7} Therefore, there is a great deal of concern about the cardiovascular health of HIV-infected individuals in the long term.

National and international guidelines for the initial treatment of HIV-infected patients^{8–10} recommend the use of two nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) plus a third active drug: an integrase strand transfer inhibitor (INSTI), a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), or a boosted protease inhibitor (PI).

Among the NRTIs, tenofovir disoproxil fumarate (TDF) was approved by the American and European drugs regulatory authorities and was available for HIV treatment in 2002. Since its approval, this drug has been included in most recommended regimens and has been the most widely used NRTI for many years based on its established high efficacy and generally good tolerance, as demonstrated in clinical trials and real-life studies.^{11–15}

Furthermore, using TDF-containing NRTI regimens has improved lipid parameters, supporting a lipid-lowering effect of TDF.^{16–18} Despite its favourable characteristics,

TDF can have clinically significant renal toxic effects and lead to a greater decline in bone mineral density (BMD) relative to some other NRTIs, attributed to high circulating plasma levels of tenofovir.^{19–21}

Tenofovir alafenamide fumarate (TAF), a novel oral prodrug of tenofovir, was first approved in 2015 combined with emtricitabine, elvitegravir and cobicistat (EVG/c/FTC/TAF). TAF-containing regimens have less of an impact on measures of renal and bone safety compared with TDF-containing regimens; this is believed to be due to the tenofovir alafenamide's reduced dose, which is enough to reach an optimal intracellular concentration of the active metabolite tenofovir-diphosphate, and consequently a significant reduction in plasma tenofovir concentrations.^{19–21} Clinical guidelines hold that the use of the regimens containing TAF is preferred over those containing TDF, due to the greater efficacy and better tolerance profile demonstrated in clinical trial patients.^{8–10}

Variations in lipid levels in pivotal clinical trials of EVG/c/FTC/TAF were minimal, without clinical or statistical significance.^{19,21–25} The present study evaluated modifications in the lipid profile in a large real-world cohort of naïve and treatment-experienced HIV patients who had received EVG/c/FTC/TAF or elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (EVG/c/FTC/TDF).

2 | MATERIALS AND METHODS

This was an observational study in adult HIV-1-infected patients who started antiretroviral therapy with EVG/c/FTC/TDF or EVG/c/FTC/TAF from 1 January 2015 to 31 January 2018 at a reference hospital in northwestern Spain. The selection of antiretroviral treatments for each patient was made based on clinical criteria and recommendations of the national clinical practice guidelines of each year, with no intervention. Only those patients who had signed the informed consent document and had at least one follow-up visit were included. Those patients participating in clinical trials or who had been transferred from other centres (hospitals or penitentiaries) using the study drugs were excluded from the study. The study was conducted in accordance with the Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology policy for experimental and clinical studies.²⁶ Epidemiological, clinical, immunovirological data and information regarding ART were retrospectively recorded. The time of follow-up was defined as spanning from the day of EVG/c/FTC/TDF or EVG/c/FTC/TAF initiation

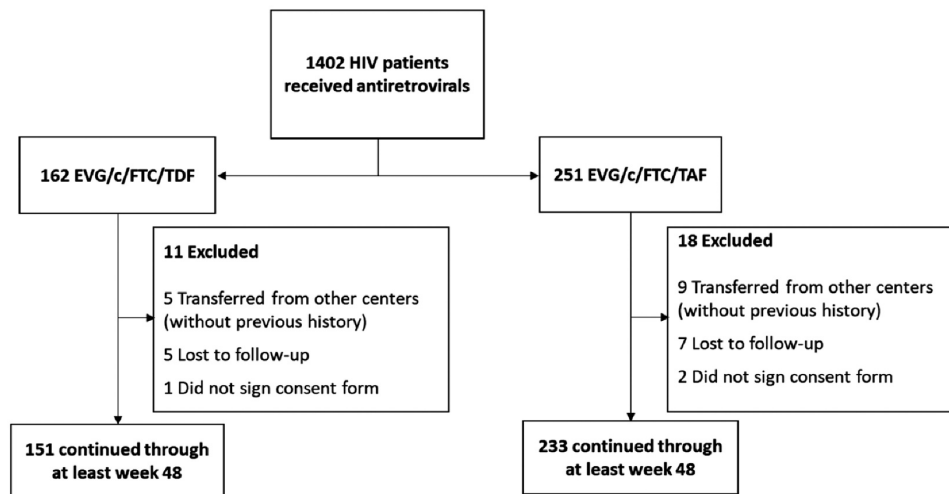


FIGURE 1 Design of the study

until the day of discontinuation or the last clinical analysis in the follow-up period. The basal lipid profile was compared with that at 48 weeks after receiving the study ART. The "Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Version 2.0"²⁷ was considered for assessing the severity of laboratory abnormalities. Presence of the following cardiovascular risk factors was recorded: dyslipidaemia (total cholesterol ≥ 200 mg/dL, triglycerides ≥ 150 mg/dL, LDL-C ≥ 130 mg/dL and/or treatment with lipid-lowering agents registered in medical records), arterial hypertension (registered in medical records and/or antihypertensive treatment), diabetes mellitus (registered in medical records and/or treatment with oral glucose-lowering agents or insulin) and smoking (current smoker, ex-smoker and non-smoker). In terms of adherence to antiretrovirals (according to hospital pharmacy records) or lipid-lowering drugs (according to dispensations registered in electronic clinical history), $\geq 90\%$ was considered optimal.

A statistical analysis was performed using SPSS v.19. software. Group differences were compared using the Pearson χ^2 or Fisher's exact test and Student's *t*-test or the Mann-Whitney *U* test, respectively, for categorical and continuous variables. Repeated measurements were compared using a paired Student's *t*-test or Wilcoxon's signed-rank test. Univariate analyses were performed using all the covariates. Multivariate Cox regression analysis of the statistically significant univariate covariates as well as the clinically relevant covariates was performed to identify risk

factors for lipid-lowering drug prescriptions. *P*-values of 0.05 or less were considered statistically significant.

3 | RESULTS

3.1 | Baseline characteristics of the study population

A total of 384 EVG/c-based therapies were initiated within the observation period at our institution: 151 patients started EVG/c/FTC/TDF and 233 EVG/c/FTC/TAF (Figure 1). Baseline characteristics were similar between groups. The majority of patients who received EVG/c/FTC/TDF and EVG/c/FTC/TAF were men, with a median age of 46 years, and they also received stable antiretroviral therapy (experienced). The most common acquisition risk factor for HIV infection was related to sexual activity for both groups. The immunovirological characteristics in naïve and experienced patients were similar between groups. There was a greater percentage of Caucasians in the EVG/c/FTC/TDF group and a higher rate of RNA-HIV basal < 50 copies/mL in the EVG/c/FTC/TAF group (Table 1).

In both groups, there was a high percentage of patients with at least one cardiovascular risk factor (71.5% in EVG/c/FTC/TDF vs 70.8% of the patients in EVG/c/FTC/TAF, $P = 0.9322$). The basal cardiovascular risk factors were similar in both the EVG/c/FTC/TDF and EVG/c/FTC/TAF treatment groups. No differences were seen in the ratio of basal lipid-lowering agent prescriptions.

TABLE 1 Baseline characteristics of the study population

Variables	EVG/c/FTC/TDF (n = 151)	EVG/c/FTC/TAF (n = 233)	P-value
Demographic-epidemiological			
Male (%)	84.8	75.5	0.3566
Age (years ± SD)	45.3 ± 9.1	46.5 ± 10.4	0.2455
20-40 years (%)	30.5	27.0	
41-60 years (%)	64.2	66.5	0.7224
>60 years (%)	5.3	6.4	
HIV risk factor			
MSM (%)	43.0	36.5	
Heterosexual (%)	26.5	34.3	0.2326
IDU (%)	27.2	23.6	
Unknown (%)	3.3	5.6	
Ethnic origin			
Caucasian (%)	93.4	83.7	
Latin (%)	6.6	13.3	0.0051
Black (%)	0.0	3.0	
Co-infections			
Anti-HCV positive (%)	23.2	23.2	0.8358
HBsAg positive (%)	4.6	3.0	0.5792
HIV status in naïve patients (%)			
Mean CD4 (cells/μL ± SD)	435.6 ± 288.4	452.1 ± 379.3	0.8351
Mean RNA-HIV (log copies/mL ± SD)	4.8 ± 0.7	4.6 ± 0.9	0.4798
HIV status in experienced patients			
Mean CD4 (cells/μL±SD)	607.2 ± 288.8	619.0 ± 319.0	0.7441
RNA-HIV basal (%VL<50 copies/mL)	76.3	85.7	0.0358
Cardiovascular risk factors			
Smoking history			
Former (%)	12.6	13.3	0.8373
Current (%)	46.4	41.2	0.3191
Hypertension (%)	9.3	12.4	0.3352
Diabetes (%)	4.6	5.6	0.6844
Obesity (%)	4.6	3.9	0.9133
Dyslipidaemia	23.2	27.5	0.3480
Lipid-lowering agents			
Statins (%)	7.3	12.4	0.1058
Ezetimibe (%)	0.6	0.8	1.000
Fibrates (%)	2.6	2.1	0.7426

HDL-C: HDL Cholesterol; IDU: intravenous drug use; LDL-C: LDL Cholesterol; MSM: men who have sex with men; TC: Total Cholesterol; TG: Triglycerides; VL: viral load.

3.2 | Lipid profile variations in EVG/c/FTC/TDF group

Experienced patients in the EVG/c/FTC/TDF treatment group did not show significant variation in their lipid profile when we compared the basal lipid values with

those at 48 weeks after the start of the study treatment. Only in HIV treatment-naïve patients, excluding those with lipid-lowering treatment prescription (either prior [*n* = 1] or during follow-up [*n* = 2] lipid-lowering prescription), statistically significant differences were observed in total cholesterol (TC; 159.8 ± 31.9 vs

TABLE 2 Changes in lipid profiles after 48 weeks of study treatment excluding patients with lipid-lowering treatment prescription

	EVG/c/FTC/TDF (n = 130)			EVG/c/FTC/TAF (n = 179)		
	Basal	WK48	P-value	Basal	WK48	P-value
Naïve patients						
Lipid levels (mean ± SD)						
TG mg/dL	115.5 ± 56.4	143.0 ± 106.6	0.795	125.8 ± 59.0	127.7 ± 69.7	0.758
TC mg/dL	159.8 ± 31.9	183.0 ± 28.6	0.007	173.3 ± 44.8	209.6 ± 35.5	<0.001
LDL-C mg/dL	100.5 ± 22.0	112.4 ± 21.1	0.074	109.7 ± 40.5	132.1 ± 31.3	0.027
HDL-C mg/dL	37.1 ± 13.8	43.5 ± 14.0	0.005	43.0 ± 8.2	53.3 ± 12.6	<0.001
TC:HDL-C ratio	4.6 ± 1.1	4.4 ± 1.0	0.570	4.1 ± 0.9	4.1 ± 1.1	0.088
LDL-C:HDL-C ratio	2.9 ± 0.8	2.7 ± 0.7	0.691	2.5 ± 0.9	2.6 ± 0.9	0.227
Lipid levels out range (%)						
TG (≥150 mg/dL)	28.0	28.6	0.7750	32.4	23.5	0.5693
TC (≥200 mg/dL)	12.0	19.0	0.8020	29.7	61.8	0.0135
LDL-C (≥130 mg/dL)	8.7	9.5	0.6676	28.1	57.6	0.0318
TC:HDL-C ratio (≥4.5 for men; ≥4.0 for women)	52.2	47.6	1.000	46.9	36.4	0.5432
LDL-C:HDL-C ratio (≥3.0 for men; ≥2.5 for women)	43.5	38.1	0.9555	34.4	42.4	0.6804
Experienced patients						
Lipid levels (mean ± SD)						
TG mg/dL	114.8 ± 58.0	121.6 ± 67.9	0.864	120 ± 64.2	148.9 ± 123.5	<0.001
TC mg/dL	176.6 ± 36.1	177.5 ± 36.6	0.110	179.9 ± 35.8	208.9 ± 38.0	<0.001
LDL-C mg/dL	108.3 ± 29.6	109.2 ± 32.1	0.400	109.6 ± 30.9	130.5 ± 30.7	<0.001
HDL-C mg/dL	45.3 ± 16.9	45.7 ± 14.1	0.073	48.0 ± 19.7	51.3 ± 13.7	<0.001
TC:HDL-C ratio	4.1 ± 0.9	4.1 ± 1.1	0.980	4.0 ± 1.0	4.2 ± 1.0	0.001
LDL-C:HDL-C ratio	2.5 ± 0.7	2.5 ± 0.9	0.841	2.4 ± 0.8	2.6 ± 0.7	0.002
Lipid levels out range (%)						
TG (≥150 mg/dL)	14.6	23.9	0.2082	23.9	28.9	0.4476
TC (≥200 mg/dL)	24.7	25.4	0.9252	25.9	63.2	<0.001
LDL-C (≥130 mg/dL)	23.8	24.3	0.9085	26.2	56.0	<0.001
TC:HDL-C ratio (≥4.5 for men; ≥4.0 for women)	37.5	34.3	0.8114	31.5	39.6	0.2393
LDL-C:HDL-C ratio (≥3.0 for men; ≥2.5 for women)	32.5	32.9	0.8982	30.8	32.1	0.9342

Statistically significant differences are shown in bold.

HDL-C: HDL Cholesterol; LDL-C: LDL Cholesterol; TC: Total Cholesterol; TG: Triglycerides; WK48: Week 48

183.0 ± 28.6, $P = 0.007$) and HDL-C (37.1 ± 13.8 vs 43.5 ± 14.0, $P = 0.005$). The rate of patients with values above the normal range before and 48 weeks after prescription of EVG/c/FTC/TDF was similar (Table 2).

In those patients with a lipid-lowering prescription ($n = 21$, 13.9%), only 10 patients (47.6%) showed an adherence of ≥90% to lipid-modifying agents. TC levels were significantly different among patients with an optimal and suboptimal adherence to lipid-lowering drugs after 48 weeks of EVG/c/FTC/TDF (194.9 ± 26.3 vs

252.4 ± 47.1, $P = 0.008$; Table 3). In patients with an optimal lipid-lowering drug adherence, significant differences were still found between basal TC and 48 weeks after beginning of EVG/c/FTC/TDF (218.3 ± 18.6 vs 194.9 ± 26.3, $P = 0.043$; Table 4).

3.3 | Lipid profile variations in the EVG/c/FTC/TAF group

Patients in the EVG/c/FTC/TAF treatment group showed significant variations in their lipid profile when we

TABLE 3 Lipid profiles after 48 weeks of study treatment in patients with and without optimal adherence to lipid-lowering treatment

Naïve & experienced patients	EVG/c/FTC/TDF (n = 21)			EVG/c/FTC/TAF (n = 54)		
	≥90% Adherence (n = 10)	<90% Adherence (n = 11)	P-value	≥90% Adherence (n = 34)	<90% Adherence (n = 20)	P-value
Lipid levels (mean ± SD)						
TG mg/dL	127.7 ± 34.6	173.4 ± 111.9	0.515	159.0 ± 71.8	134.5 ± 55.7	0.163
TC mg/dL	194.8 ± 26.3	252.3 ± 47.0	0.008	220.5 ± 47.6	242.5 ± 78.6	0.537
LDL-C mg/dL	126.0 ± 26.9	156.1 ± 22.1	0.065	139.6 ± 43.2	150.8 ± 40.4	0.460
HDL-C mg/dL	42.6 ± 6.5	44.4 ± 5.9	0.587	49.6 ± 14.9	47.4 ± 12.7	0.860
TC:HDL-C ratio	4.6 ± 1.0	5.4 ± 0.9	0.104	4.7 ± 1.2	5.2 ± 2.0	0.699
LDL-C/HDL-C ratio	3.0 ± 0.9	3.5 ± 0.2	0.233	3.0 ± 1.0	3.5 ± 1.4	0.367

≥90% dispensations registered in electronic clinical history of the patient was considered optimal adherence. Statistically significant differences are shown in bold. HDL-C: HDL Cholesterol; LDL-C: LDL Cholesterol; TC: Total Cholesterol; TG: Triglycerides

TABLE 4 Changes in lipid profiles after 48 weeks of study treatment in patients with optimal adherence to lipid-lowering treatment

Naïve & experienced patients	EVG/c/FTC/TDF (n = 10)			EVG/c/FTC/TAF (n = 34)		
	Basal	WK48	P-value	Basal	WK48	P-value
Lipid levels (mean ± SD)						
TG mg/dL	146.3 ± 45.4	127.7 ± 34.6	0.310	133.6 ± 54.4	159.0 ± 71.8	0.005
TC mg/dL	218.2 ± 18.6	194.8 ± 26.3	0.043	199.6 ± 34.9	220.5 ± 47.6	0.006
LDL-C mg/dL	146.0 ± 11.0	126.0 ± 26.9	0.063	125.5 ± 34.2	139.6 ± 43.2	0.032
HDL-C mg/dL	42.4 ± 5.5	42.6 ± 6.5	0.116	47.3 ± 16.8	49.6 ± 14.9	0.106
TC:HDL-C ratio	5.1 ± 0.6	4.6 ± 1.0	0.063	4.5 ± 1.2	4.7 ± 1.2	0.318
LDL-C/HDL-C ratio	3.4 ± 0.5	3.0 ± 0.9	0.128	2.8 ± 0.9	3.0 ± 1.0	0.531

≥90% dispensations registered in electronic clinical history of the patient was considered optimal adherence. Statistically significant differences are shown in bold. HDL-C: HDL Cholesterol; LDL-C: LDL Cholesterol; TC: Total Cholesterol; TG: Triglycerides; WK48: Week 48

compared basal lipid values with those at 48 weeks after the start of the study treatment. When patients in lipid-lowering treatment were excluded (either those with prior [$n = 32$] or during follow-up [$n = 22$] lipid-lowering prescription) and basal lipid levels were compared with those at 48 weeks, statistically significant differences were observed in all the lipid profile evaluation parameters among experienced patients and in TC, LDL-C and HDL-C among naïve patients. A higher percentage of both naïve and experienced patients had lipid levels above the normal range after 48 weeks of EVG/c/FTC/TAF (Table 2).

Experienced patients with a previous ART based on TDF (63.1%) had a worse lipid profile after 48 weeks of EVG/c/FTC/TAF: triglycerides (TG; 122.6 ± 67.3 vs 152.9 ± 130.3, $P = 0.0410$), TC (179.8 ± 33.7 vs 209.1 ± 36.1, $P < 0.001$), LDL-C (109.3 ± 30.5 vs 129.8 ± 29.8, $P < 0.001$), HDL-C (47.4 ± 20.6 vs 50.7 ± 13.2, $P = 0.1751$), TC:HDL-C ratio (4.0 ± 0.8 vs 4.2 ± 0.9, $P = 0.007$) and LDL-C/HDL-C ratio (2.5 ± 0.6 vs 2.6 ± 0.6, $P = 0.044$). However, in experienced patients with a previous ART based on other than TDF, only statistical differences were found in TC (181.1 ± 41.9 vs

192.9 ± 41.7, $P = 0.047$), and LDL-C (106.4 ± 34.6 vs 116.3 ± 35.9, $P = 0.031$).

The analysis performed in experienced patients with regard to the third active drug received before the start of EVG/c/FTC/TAF showed statistical differences in: TC (185.9 ± 43.7 vs 217.0 ± 37.1, $P = 0.0038$), and LDL-C (112.0 ± 35.9 vs 134.7 ± 28.3, $P = 0.0082$) among previous PI users (27.0%); in TC (183.8 ± 33.4 vs 208.2 ± 39.1, $P = 0.0054$), LDL-C (114.4 ± 26.6 vs 131.0 ± 33.6, $P = 0.0231$), TC:HDL-C ratio (4.0 ± 0.8 vs 4.2 ± 0.9, $P = 0.003$), and LDL-C/HDL-C ratio (2.4 ± 0.6 vs 2.6 ± 0.7, $P = 0.005$) among previous NNRTI users (28.6%); and in TG (120.7 ± 58.4 vs 174.0 ± 167.4, $P = 0.0329$), TC (173.7 ± 31.4 vs 205.0 ± 37.8, $P < 0.001$), and LDL-C (104.9 ± 30.0 vs 127.6 ± 30.2, $P = 0.0002$) among previous INSTI (44.4%) users.

About 62.9% of those patients with a lipid-lowering prescription showed an adherence of ≥90% to these drugs. No differences were observed in the lipid profile between adherent and non-adherent patients (Table 3). In patients with an optimal lipid-lowering adherence, significant differences were still found in TC, LDL-C and TG between

basal and 48 weeks after EVG/c/FTC/TAF prescription (199.6 ± 34.9 vs 220.5 ± 47.6 , $P = 0.006$; 125.5 ± 34.3 vs 139.6 ± 43.2 , $P = 0.032$; 133.7 ± 54.4 vs 159.1 ± 71.9 , $P = 0.005$, respectively; Table 4).

3.4 | Lipid profile variations between groups

Similar baseline lipid levels were seen in the two study groups in both naïve and experienced patients, both when considering the entire study population and when excluding those patients with lipid-lowering drug prescription (Table 5). The lipid levels of EVG/c/FTC/TDF and EVG/c/FTC/TAF that showed differences at week 48 included TC (183.0 ± 28.6 vs 209.6 ± 35.5 , $P = 0.0055$), LDL-C (112.4 ± 21.1 vs 132.1 ± 31.3 , $P = 0.0145$), and HDL-C (43.5 ± 14.0 vs 53.3 ± 12.6 , $P = 0.0105$) among naïve; and TC (177.5 ± 36.6 vs 208.9 ± 38.0 , $P < 0.0001$), LDL-C (109.2 ± 32.1 vs 130.5 ± 30.7 , $P < 0.001$), and HDL-C (45.7 ± 14.1 vs 51.3 ± 13.7 , $P = 0.0083$) among experienced patients, excluding those patients with lipid-lowering drug prescriptions (Table 5).

Prescription of lipid-lowering drugs in naïve patients was similar for both the EVG/c/FTC/TAF (7.1%) and EVG/c/FTC/TDF (6.2%) groups ($P = 1.000$). Experienced patients in treatment with EVG/c/FTC/TAF were more likely to receive a new lipid-lowering prescription compared to those receiving EVG/c/FTC/TDF (11.9% vs 4.7%, $P = 0.0468$).

During follow-up, 14 patients in the EVG/c/FTC/TDF group (9.2%) and 10 patients in the EVG/c/FTC/TAF group (4.2%) discontinued treatment due to adverse events (AE; $P = 0.0489$): gastrointestinal discomfort (3.3% vs 0.8%, $P = 0.1171$), alterations of renal function (2.6% vs 0.0%, $P = 0.0233$), events related to neuropsychiatric disturbances (2.0% vs 0.8%, $P = 0.3857$), headache and arthralgia (1.3% vs 0.0%, $P = 0.1540$), and hyperlipidaemia (0.0% vs 2.6%, $P = 0.0854$; Table 6). Patients who took longer to discontinue treatment due to adverse effects were those in whom hyperlipidaemia was manifested (429.6 ± 109.5 days), followed by patients with alterations of renal function (174.5 ± 114.7 days), gastrointestinal discomfort (141.0 ± 124.7 days), and neuropsychiatric disturbances (67.6 ± 66.0 days).

In the follow-up period, no differences were found in the number of patients who suffered an acute coronary syndrome (0.6% in the EVG/c/FTC/TDF group vs 1.2% in the EVG/c/FTC/TAF group, $P = 0.999$). Two patients in both groups died during follow-up ($P = 0.6246$); these deaths were not related to antiretroviral treatment or cardiovascular events.

A univariate analysis of risk factors for lipid-lowering prescription was performed considering age, gender, ethnic origin, routes of HIV transmission, HBV and HCV coinfection, treatment experience (naïve vs experienced), previous ART (TDF and PI, NNRTI or INSTI), current ART (EVG/c/FTC/TDF or EVG/c/FTC/TAF), number of cardiovascular

TABLE 5 Basal and After 48 weeks comparison between EVG/c/FTC/TDF versus EVG/c/FTC/TAF, excluding patients with lipid-lowering treatment prescription

Lipid levels (mean \pm SD)	BASAL		P-value	WK48		P-value
	EVG/c/FTC/TDF (n = 130)	EVG/c/FTC/TAF (n = 179)		EVG/c/FTC/TDF (n = 130)	EVG/c/FTC/TAF (n = 179)	
Naïve patients						
TG mg/dL	115.5 \pm 56.4	125.8 \pm 59.0	0.4952	143.0 \pm 106.6	127.7 \pm 69.7	0.5655
TC mg/dL	159.8 \pm 31.9	173.3 \pm 44.8	0.1992	183.0 \pm 28.6	209.6 \pm 35.5	0.0055
LDL-C mg/dL	100.5 \pm 22.0	109.7 \pm 40.5	0.2821	112.4 \pm 21.1	132.1 \pm 31.3	0.0145
HDL-C mg/dL	37.1 \pm 13.8	43.0 \pm 8.2	0.0750	43.5 \pm 14.0	53.3 \pm 12.6	0.0105
TC:HDL-C ratio	4.6 \pm 1.1	4.1 \pm 0.9	0.1008	4.4 \pm 1.0	4.1 \pm 1.1	0.3256
LDL-C:HDL-C ratio	2.9 \pm 0.8	2.5 \pm 0.9	0.1586	2.7 \pm 0.7	2.6 \pm 0.9	0.6745
Experienced patients						
TG mg/dL	114.8 \pm 58.0	120 \pm 64.2	0.4883	121.6 \pm 67.9	148.9 \pm 123.5	0.0546
TC mg/dL	176.6 \pm 36.1	179.9 \pm 35.8	0.5195	177.5 \pm 36.6	208.9 \pm 38.0	<0.001
LDL-C mg/dL	108.3 \pm 29.6	109.6 \pm 30.9	0.7664	109.2 \pm 32.1	130.5 \pm 30.7	<0.001
HDL-C mg/dL	45.3 \pm 16.9	48.0 \pm 19.7	0.3210	45.7 \pm 14.1	51.3 \pm 13.7	0.0083
TC:HDL-C ratio	4.1 \pm 0.9	4.0 \pm 1.0	0.5334	4.1 \pm 1.1	4.2 \pm 1.0	0.4492
LDL-C:HDL-C ratio	2.5 \pm 0.7	2.4 \pm 0.8	0.5318	2.5 \pm 0.9	2.6 \pm 0.7	0.4387

Statistically significant differences are shown in bold.

HDL-C: HDL Cholesterol; LDL-C: LDL Cholesterol; TC: Total Cholesterol; TG: Triglycerides; WK48: Week 48

TABLE 6 Adverse events leading to study drug discontinuation

	EVG/c/FTC/ TDF (n = 151)	EVG/c/FTC/ TAF (n = 233)	P-value
Any adverse event	14 (9.2%)	10 (4.2%)	0.0489
Gastrointestinal discomfort	5 (3.3%)	2 (0.8%)	0.1171
Alterations of renal function	4 (2.6%)	0 (0.0%)	0.0233
Neuropsychiatric disturbances	3 (2.0%)	2 (0.8%)	0.3857
Headache and arthralgia	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0.1540
Hyperlipidaemia	0 (0.0%)	6 (2.6%)	0.0854

risk factors and mean lipid profile in the first 48 weeks of the study treatment.

Age (odds ratio 1.04 [95% confidence interval (CI) 1.00-1.08]; $P = 0.033$), especially in those patients between 41 and 60 years old (5.71 [95% CI 1.32-24.63]; $P = 0.019$) and the number of cardiovascular risk factors (1.81 [95% CI 1.13-2.90]; $P = 0.0013$) were associated with an increased risk of lipid-lowering prescription in patients treated with both EVG/c/FTC/TDF and EVG/c/FTC/TAF. In the multivariate analysis, only the number of cardiovascular risk factors (1.66 [95% CI 1.01-2.72]; $P = 0.043$) was recognised as an independent predictor of lipid-lowering prescription after adjusting for age, gender and current ART for patients treated with both EVG/c/FTC/TDF and EVG/c/FTC/TAF.

For patients in treatment with EVG/c/FTC/TAF, only the mean TC:HDL-C ratio in the first 48 weeks of the study treatment was associated with a more likely lipid-lowering prescription; indeed, this was shown by univariate analysis (1.9 [95% CI 1.3-2.9]; $P = 0.001$) as well as multivariate analysis (1.6 [95% CI 1.12-2.52]; $P = 0.011$) after adjusting for age and number of cardiovascular risk factors.

4 | DISCUSSION

This study provides the first experience in real clinical practice regarding lipid profile alterations in patients being treated with EVG/c/FTC/TAF. Our findings show that this fixed combination had a negative influence on the lipid profile after 48 weeks' treatment, both in naïve and in experienced patients. This worsening of the lipid parameters has not been observed during the treatment with the EVG/c/FTC combination with tenofovir disoproxil fumarate. These unexpected results in the EVG/c/FTC/TAF group show how the lipid profile of patients varies, providing more data than has previously been published by clinical trials.

Over the last three years, several studies have compared TDF with TAF regimens in terms of efficacy and safety, some of them in combination with EVG/c/FTC.^{19,21-25} In those studies of both treatment-naïve and suppressed patients switching to regimens based on TAF, the drug seems to have a minimum effect on the lipid profile. In the two blinded and controlled studies in treatment-naïve patients,^{19,22} greater lipid concentrations (TG, TC, HDL-C and LDL-C) were seen in the EVG/c/FTC/TAF group compared to the EVG/c/FTC/TDF group ($P < 0.001$) at week 48, and the authors relate this to significant reductions in plasma tenofovir concentrations with TAF. These results are similar to what we observed in our naïve patients when we compared the two treatment groups. As in clinical trials, we also found no differences in the TC:HDL-C ratio (associated with cardiovascular disease risk) between groups or in cardiovascular or cerebrovascular events, nor in the proportion of participants initiating lipid-modifying agents in naïve patients, although the proportion in our study (7.1%) was higher than in clinical trials (3.6%) for patients given EVG/c/FTC/TAF.

There exist other clinical trials in which TAF/FTC has also been evaluated against TDF/FTC in naïve patients combined with other than EVG/c.^{25,28} Mills *et al* saw greater increases in the fasting lipid parameters (TG, TC, LDL-C and HDL-C) in the TAF group compared with the TDF group at week 48, while in the Sax *et al* study, changes in fasting lipids were similar between regimens. There were no differences in the TC:HDL-C ratio, treatment-related cardiovascular events, or in the number of participants who were started on lipid-lowering medications during the study; with this said, however, in the Mills *et al* study, a similar percentage of these drugs was prescribed in the TAF group compared to that of our study (6.8%).

Among treatment-experienced patients, both in clinical trials with EVG/c/FTC/TAF²⁴ and FTC/TAF combined with another third agent,^{21,23} lipid values increased from baseline in the TAF group while remaining stable in the TDF group at weeks 48 and 96; however, the authors concluded that median changes in lipid values were minimal from a clinical standpoint and the median changes in TC:HDL-C ratio were similar^{21,23} or minimal.²⁴ Our data are in contrast with those reported in trials and highlight that experienced patients encountered an important worsening of their lipid profile and a significant change in TC:HDL-C and LDL-C:HDL-C ratios. Furthermore, a high percentage of patients in the EVG/c/FTC/TAF group exceeded values above the normal range of cholesterol (40%) and LDL-C (30%) after 48 weeks of treatment. It is for this reason that we also saw in our study that these patients had a higher percentage of lipid-lowering prescription than the EVG/c/FTC/TDF group (11.9% vs

4.7%, $P = 0.0468$), which also contrasts with what was reported in clinical trials (4% in both groups in one of the studies,²¹ and FTC/TAF 7.2% vs FTC/TDF 6.4%, $P = 0.76$ in the other clinical trial²³). Reported frequency of lipid-related or cardiovascular adverse events was similar between the two groups, similar to what was observed in our study.

In all these clinical trials, the authors conclude that the lower concentrations of tenofovir in plasma from TAF when compared with TDF, and the lipid-lowering effect of tenofovir, may explain the statistically significant increases in lipid profile in the TAF group compared with the TDF group. Changes in lipid levels were reported to be of minimal clinical relevance and were not deemed to be an adverse effect of TAF but rather an effect of an absence of high plasma tenofovir concentrations. Treatment with TDF has consistently been associated with lower lipids compared with other regimens in treatment-naïve or virologically suppressed individuals.^{16,17,24}

Switching TDF to TAF leads to an increase in lipids and, conversely, lipid parameters improve when HIV-positive individuals switch to TDF; indeed, this was seen in the six patients who discontinued EVG/c/FTC/TAF due to hyperlipidaemia and returned to their previous treatment, which was based on TDF. Adding TDF to a fully suppressive regimen decreases TC by 36.5 mg/dL and LDL-C by 20 mg/dL;¹⁷ very similar increases values were observed in our study when experienced patients changed to EVG/c/FTC/TAF.

All clinical trials suggested that although overall safety was similar, EVG/C/FTC/TAF had a favourable long-term renal and bone safety profile. For these reasons, recent HIV treatment guidelines have either replaced TDF with TAF or included both as part of recommended initial regimens, and advised TAF or abacavir in patients who cannot receive TDF due to renal dysfunction or osteoporosis. The recommendations in clinical guidelines aim to minimise the risk factors and the development of renal and bone events in these patients. However, it is important to keep in mind that although the clinical trials concluded that changes from baseline in fasting lipid concentrations were generally similar between groups and not deemed clinically relevant, in real-life experience we observed an increase in lipid levels, a significant increase in TC:HDL-C (associated with cardiovascular disease risk) and an increase in lipid-lowering prescription, which could give rise to an increase in cardiovascular risk. These data should also be evaluated when recommendations are made by clinical practice guidelines, especially knowing that the HIV population is more susceptible to cardiovascular risk than the general population, and that the use of TDF has been linked to reduced lipid levels in HIV patients when compared with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors.

Among a large cohort of HIV-infected patients actively using antiretrovirals between 2002 and 2011,¹⁴ TDF use was strongly associated with lower risk of heart failure incidents. Compared with never users of TDF, current users of TDF and patients whose initial regimen included TDF had reductions in heart failure risk ranging from 30% to 50%. One of the mechanisms suggested by the authors for a potential protective effect could be TDF's lipid-lowering effects, which could create a potentially beneficial reduction in atherosclerosis and subsequent coronary artery disease.

Cardiovascular disease is already an important contributor to overall morbidity and has become one of the leading causes of death among HIV-infected patients in countries with established antiretroviral treatment programmes. Compared with the general population, people living with HIV have a 1.5- to 2-times increased risk of cardiovascular disease.^{7,14,29-31} Fontenla *et al* estimated that over three quarters had a minimum of one cardiovascular risk factor² with dyslipidaemia and smoking being the most frequent ones, similar to what we observed in our study population. Smoking has been found to be associated with a greater risk of myocardial infarction in the HIV-infected population than in the general population,³¹ and nearly 50% of our study population were smokers. Dyslipidaemia is considered a major risk factor for cardiovascular disease. The prevalence of dyslipidaemia in large HIV cohort studies has ranged from 31% to 81% based on various definitions used for dyslipidaemia.³¹ In our study, more than 25% of the patients in both groups had baseline dyslipidaemia, which contrasts significantly with the values at 48 weeks in the EVG/c/FTC/TAF group (63%).

A prospective cohort (APROCO/COPILOTE Cohort Study³²) with a median follow-up of 7.3 years reported a higher incidence of non-AIDS events than that of antiretroviral treatment-related and AIDS-defining events (10.5, 3.6 and 2.6 per 100 patient years, respectively). Bacterial infections were the most frequent non-AIDS events (23.4%), followed by non-AIDS-defining malignancies and cardiovascular events (both 9.5%). Based on data from the APROCO/COPILOTE Cohort Study Factors, the rate of patients with cardiovascular events was higher than that of patients experiencing ART clinical events.

As expected, HIV patients in our study with more risk factors and a higher age were more likely to receive a new lipid-lowering prescription, as has been seen in other studies.³¹ Surprisingly, in the EVG/c/FTC/TAF group, it seemed that neither age nor number of cardiovascular risk factors influenced the prescription of lipid-lowering drugs, although the TC:HDL-C ratio did; indeed, this implies that even young patients or those with few cardiovascular disease risk factors will receive these lipid-lowering drugs if there is an elevation of the TC:HDL-C ratio values.

Lipid-lowering drugs, and statins in particular, are not free from adverse events. The most common event is myotoxicity, which is present in approximately 10%-25% of patients undergoing treatment, but commonly associated with muscle weakness, elevated liver enzymes and an accelerated diabetes mellitus process.³³ Therefore, statins should be carefully prescribed; this is also important because they may present drug-drug interaction with ART. It must also be taken into account that although statins are prescribed, there are barriers to the successful controlling of dyslipidaemia, which could include non-adherence, perceived drug side effects, polypharmacy, costs of statins, suboptimal physician provider/patient relationships, and overestimation of the effect of diet control.^{4,31,34} Around 40% of the patients in our study were non-adherent to lipid-lowering drugs; therefore, there could be a problem derived from not achieving therapeutic success, which is necessary if the patient has elevated lipid levels.

Several factors may probably explain the conflicting results observed between trials and our data. Those who might partially explain these findings is the older population in our study (46 years) compared to that in the clinical trials^{19,25,28} (31-35 years), and the observational research design. Although there were differences between the groups in two baseline variables, one of them, ethnic origin, was considered in the univariate analysis of risk factors for lipid-lowering prescription, with the results revealing that it had no influence. The higher rate of RNA-HIV basal <50 copies/mL observed in the EVG/c/FTC/TAF group might reflect a higher adherence to ART, which could have an impact on the lipid values at WK48. However, since no differences at baseline in the lipid profile were observed between groups, the impact of these baseline differences in the lipid values at WK48, if they exist, should be very low. The main limitation of the study was missing information regarding management of dyslipidaemia using lifestyle modifications such as dietary changes and exercise; indeed, this may explain why some patients were not prescribed lipid-lowering drugs. Other limitations included the small sample size, the single-centre nature of the study, and the retrospective observational design, which might have introduced uncontrolled bias.

In summary, in this study, lipid levels increased from baseline in the EVG/C/FTC/TAF group while remaining stable in the EVG/c/FTC/TDF group after 48 weeks of treatment, both in naïve and experienced patients. As a result, a higher rate of patients had lipid levels out of range and a new prescription of lipid-modifying drug was needed in the EVG/c/FTC/TAF group. Age and higher cardiovascular risk factors were predictors of receiving a new lipid-lowering drug prescription for the whole study population. However, for patients in the EVG/c/FTC/TAF group, mean TC:HDL-C ratio in the first 48 weeks of treatment was the

predictor of initiation of a lipid-lowering drug regardless of the age and cardiovascular risk factors of the patient.

Compared with EVG/c/FTC/TDF, EVG/c/FTC/TAF seemed to have the advantages of improving renal and bone parameters based on clinical trials. The clinical significance of this observed change in lipid levels is unclear, but it is necessary to take it into account, because the ageing of HIV-infected patients on ART is associated with a high prevalence of comorbidities and risk factors that necessitate careful monitoring, and adequate control of chronic diseases, as well as the risk factors of these diseases. This observation requires robust exploration in appropriately designed studies and powerful cohorts with more patients.

DISCLOSURE STATEMENT

Dr CID-SILVA reports grants from Fondo de Investigación Sanitaria, and grants from Fundación Profesor Novoa Santos, during the conducting of the study. Dr Fernandez-Bargiela, Dr Margusino-Framiñán, Dr Balboa-Barreiro, Dr Mena-De-Cea, Dr López-Calvo, Dr Vázquez-Rodríguez, Dr Martín-Herranz, Dr Míguez-Rey: has nothing to disclose. Dr POVEDA reports grants from Fondo de Investigación Sanitaria and grants from Fundación Profesor Novoa Santos during the conducting of the study; grants, personal fees and non-financial support from JANSSEN CILAG, grants and non-financial support from GILEAD SCIENCES, personal fees and non-financial support from MERCK SHARP &DOHME, and non-financial support from ViiV Healthcare, outside the submitted work. Dr Castro-Iglesias has nothing to disclose.

REFERENCES

1. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet* 2013;382(9903):1525-1533.
2. Fontela C, Castilla J, Juanbeltz R, Martínez-Baz I, Rivero M, O'Leary A, et al. Comorbidities and cardiovascular risk factors in an aged cohort of HIV-infected patients on antiretroviral treatment in a Spanish hospital in 2016. *Postgrad Med* 2018;130:317-324.
3. McGettrick P, Barco EA, Mallon P. Ageing with HIV. *Healthcare* 2018;6:E17.
4. Morillo-Verdugo R, Blanco Ramos JR, Abdel-Kader Martín L, Álvarez de Sotomayor M. The challenge of aging and pharmacotherapeutic complexity in the HIV + patient. *Farm Hosp* 2018;42:120-127.
5. Maggi P, Di Biagio A, Rusconi S, Cicalini S, D'Abbraccio M, d'Ettore G, et al. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review. *BMC Infect Dis* 2017;17:551.
6. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med* 2011;62:141-155.
7. Zanetti HR, Roeber L, Gonçalves A, Resende ES. Human Immunodeficiency Virus Infection, Antiretroviral Therapy, and Statin: a Clinical Update. *Curr Atheroscler Rep* 2018;20:9.

8. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services, May 30, 2018. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed on 03 August 2018.
9. Panel Members of European AIDS Clinical Society (EACS). European Guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe version 9.0. EACS, October 2017. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf. Accessed on 03 August 2018.
10. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GESIDA/Plan nacional sobre el sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2018). SEIMC, January 2018. http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida_TAR_adultos_v3-1.pdf. Accessed on 03 August 2018.
11. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004;292:191-201.
12. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47:74-78.
13. Squires K, Pozniak AL, Pierone G Jr, Steinhart CR, Berger D, Bellos NC, et al. Tenofovir disoproxil fumarate in nucleoside-resistant HIV-1 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2003;139:313-320.
14. Chen R, Scherzer R, Hsue PY, Jotwani V, Estrella MM, Horberg MA, et al. Association of tenofovir use with risk of incident heart failure in HIV-infected patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6:1-11.
15. Fernández Lisón LC, Vázquez Domínguez B, Rodríguez Gómez FJ, Hevia Alonso A, Pujol de la Llave E. Use study of tenofovir DF in highly active anti-retroviral therapy. *An Med Interna* 2006;23:573-576.
16. Santos JR, Saumoy M, Curran A, Bravo I, Llibre JM, Navarro J, et al. The lipid-lowering effect of tenofovir/emtricitabine: a randomized, crossover, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2015;61:403-408.
17. Tungviripat M, Kitch D, Glesby MJ, Gupta SK, Mellors JW, Moran L, et al. A pilot study to determine the impact on dyslipidemia of adding tenofovir to stable background antiretroviral therapy: ACTG 5206. *AIDS* 2010;24:1781-1784.
18. Crane HM, Grunfeld C, Willig JH, Mugavero MJ, Van Rompaey S, Moore R, et al. Impact of NRTIs on lipid levels among a large HIV-infected cohort initiating antiretroviral therapy in clinical care. *AIDS* 2011;25:185-195.
19. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2015;385:2606-2615.
20. Wang H, Lu X, Yang X, Xu N. The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy Meta-analysis. *Medicine* 2016;95:e5146.
21. Gallant JE, Daar ES, Raffi F, Brinson C, Ruane P, DeJesus E, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV* 2016;3:e158-e165.
22. Arribas JR, Thompson M, Sax PE, Haas B, McDonald C, Wohl DA, et al. Randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide (TAF) vs tenofovir disoproxil fumarate (TDF), each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine (E/C/F) for initial HIV-1 treatment: Week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;75:211-218.
23. Raffi F, Orkin C, Clarke A, Slama L, Gallant J, Daar E, et al. Long-term (96-Week) efficacy and safety after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in HIV-infected, virologically suppressed adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;75:226-231.
24. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:43-52.
25. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390:2073-2082.
26. Tveden-Nyborg P, Bergmann TK, Lykkesfeldt J. Basic & clinical pharmacology & toxicology policy for experimental and clinical studies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018;123(3):233-235.
27. Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events Version 2.0 November 2014. Services, Division of AIDS National Institute of Allergy and Infectious Diseases National Institutes of Health US Department of Health and Human.
28. Mills A, Crofoot G Jr, McDonald C, Shalit P, Flamm JA, Gathe J Jr et al. Tenofovir Alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in the first protease inhibitor-based single-tablet regimen for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;69:439-445.
29. Currier JS. Management of long-term complications of HIV disease: focus on cardiovascular disease. *Top Antivir Med* 2018;25:133-137.
30. McGettrick PMC, Mallon PWG. HIV and cardiovascular disease: defining the unmeasured risk. *Lancet* 2018;5:e267-e269.
31. Levy ME, Greenberg AE, Magnus M, Younes N, Castel A, on behalf of the DC Cohort Executive Committee. Evaluation of statin eligibility, prescribing practices, and therapeutic responses using ATP III, ACC/AHA, and NLA dyslipidemia treatment guidelines in a large urban cohort of HIV-infected outpatients. *AIDS patient. Care and STDs* 2018;32:58-69.
32. Ferry T, Raffi F, Collin-Filleul F, Dupon M, Dellamonica P, Waldner A, et al. Uncontrolled viral replication as a risk factor for non-AIDS severe clinical events in HIV-infected patients on long-term antiretroviral therapy: APROCO/COPILOTE (ANRS

- CO8) cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:407–415.
33. Lichtenstein KA, Hart RL, Wood KC, Bozzette S, Buchacz K, Brooks JT, et al. Statin use is associated with incident diabetes mellitus among patients in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;69:306–311.
34. Jiménez Galán R, Montes Escalante IM, Morillo Verdugo R. Influence of pharmacotherapy complexity on compliance with the therapeutic objectives for HIV+ patients on antiretroviral treatment concomitant with therapy for dyslipidemia. INCOFAR Project. *Farm Hosp* 2016;40:90–96.

How to cite this article: Cid-Silva P, Fernández-Bargiela N, Margusino-Framiñán L, et al. Treatment with tenofovir alafenamide fumarate worsens the lipid profile of HIV-infected patients versus treatment with tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;00:1–12. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13161>

DISCUSIÓN

7.1 Discusión Estudio I: Experiencia clínica con los inhibidores de la integrasa Dolutegravir y Elvitegravir en pacientes infectados por el VIH: eficacia, seguridad y tolerancia

Este estudio evaluó la eficacia, seguridad y tolerancia de los dos inhibidores de la integrasa que han sido incorporados al arsenal terapéutico más recientemente. En esta cohorte de 542 pacientes infectados por VIH que iniciaron terapias basadas en DTG o EVG/c, se ha confirmado la alta eficacia de estos INI tanto para naïve como para pacientes pretratados, lo que ya había sido demostrado en los ensayos clínicos. El análisis por protocolo demostró que, en los pacientes con tratamiento antirretroviral previo, más del 90% de los pacientes alcanzaron o mantuvieron la supresión virológica dentro de las 48 semanas posteriores al inicio de DTG o EVG/c; en los pacientes naïve, aproximadamente el 91% de los pacientes lograron la supresión virológica durante las primeras 48 semanas.

Sin embargo, se ha observado un alto porcentaje de interrupciones debido a efectos adversos que no eran esperables pues previamente no habían sido descritos en ensayos clínicos. En el caso de DTG del 10.2% y para EVG/c del 4.5%. Las interrupciones debido a los EA neuropsiquiátricos fueron significativamente mayores entre los pacientes que recibieron DTG en comparación con los de EVG/c (6.9% versus 1.5%). Estos pacientes en regímenes basados en DTG tuvieron 5.9 veces más riesgo de suspensión del tratamiento debido a un trastorno neuropsiquiátrico que un paciente que recibió EVG/c, especialmente si DTG se administraba en combinación con ABC/3TC.

Los patrones más frecuentes de efectos adversos neuropsiquiátricos descritos por los pacientes fueron sueños anormales, cambios de humor, alteraciones del sueño, ansiedad, depresión e ideación suicida. Todos estos efectos adversos desaparecieron rápidamente después de la interrupción de DTG. Tres estudios observacionales en vida real publicados recientemente describen un elevado número de suspensiones de tratamiento debido a los efectos secundarios de DTG que no se esperaban, muy similar a lo descrito en nuestra población

[Hoffmann C *et al.* 2017; De Boer MG *et al.* 2016; Borghetti A *et al.* 2017]. En uno de los artículos, la razón más común que conlleva a la interrupción de DTG fueron los efectos adversos neuropsiquiátricos (5.6%), sobre todo en mujeres y pacientes mayores. En otro de los artículos, las interrupciones debido a eventos neuropsiquiátricos fueron 9.9%, y en este caso, DTG se suspendió con más frecuencia si el régimen contenía abacavir. Todas estas cifras relacionadas con suspensiones de tratamiento debido a trastornos neuropsiquiátricos son más altas que las comunicadas previamente en ensayos clínicos de DTG, que permanecieron por debajo del 1% [Raffi *et al.* 2013; Molina *et al.* 2015; Cahn *et al.* 2013; Castagna *et al.* 2014; Trottier *et al.* 2017].

Del mismo modo, en los estudios de registro EVG/c, las interrupciones debido a problemas gastrointestinales o trastornos neuropsiquiátricos también fueron inferiores al 1,1% [Sax *et al.* 2012; DeJesus *et al.* 2012; Mills *et al.* 2016; Cohen *et al.* 2011].

Nuestro análisis asoció la edad y el género femenino con un mayor riesgo de interrupción del tratamiento debido a cualquier efecto adverso en pacientes tratados con EVG/c y DTG. Además, en los pacientes en tratamiento con DTG y especialmente aquellos que reciben ABC/3TC/DTG tenían un mayor riesgo de interrupciones debido a efectos adversos. Sin embargo, finalmente solo se identificaron como factores de riesgo independientes para interrupción del tratamiento debido a cualquier efecto adverso el género femenino y estar a tratamiento con DTG. Por lo tanto, las mujeres en tratamiento con EVG/c en nuestro estudio, han tenido un mayor riesgo de interrupciones debido a eventos adversos. Este es un nuevo hallazgo para EVG/c no descrito previamente en estudios en vida real.

La mediana del tiempo desde el inicio del tratamiento hasta su interrupción debido a un efecto adverso fue significativamente diferente entre DTG y EVG (alrededor de 6 vs 3 meses, respectivamente). Estos tiempos son similares a los comunicados en otros estudios en vida real de DTG [Hoffmann *et al.* 2017, Bonfanti *et al.* 2017] y ensayos clínicos para EVG [Cohen *et al.* 2011].

En cuanto a las interrupciones debido a efectos adversos neuropsiquiátricos, no hemos encontrado asociación con la edad o el género femenino en el análisis multivariado, a la inversa de lo que recientemente se ha publicado en un estudio observacional [Hoffmann *et al.* 2017].

Al igual que nuestros resultados, el estudio ARIA (que evaluó la eficacia de ABC/3TC/DTG en comparación con TDF/FTC en combinación con atazanavir/r solo en mujeres) no observó mayores tasas de interrupciones debido a eventos neuropsiquiátricos relacionado con DTG en mujeres [Orrell *et al.* 2017]. En nuestra cohorte, solo el uso de DTG, especialmente en combinación con ABC/3TC, se identificó como un factor de riesgo independiente para producirse suspensiones de tratamiento debido a eventos neuropsiquiátricos.

Estos hallazgos están en consonancia con los resultados informados por Boer *et al.*, quienes encontraron que DTG era suspendido con más frecuencia en aquellos regímenes que incluyen abacavir [De Boer *et al.* 2016]. Sin embargo, estos hallazgos no han sido confirmados en un estudio reciente presentado por Llibre *et al.* [Llibre *et al.* 2017].

Por otro lado, no hemos encontrado asociaciones significativas entre ninguna de las variables de estudio y un mayor riesgo de interrupciones del tratamiento con EVG/c debido a trastornos de la función gastrointestinal y renal, que con mayor frecuencia se han observado en pacientes que reciben esta terapia en comparación con DTG. Estos efectos adversos observados pueden ser explicados en parte por el uso concomitante de COBI y TDF en pacientes que reciben terapias basadas en EVG/c.

Las razones por las que se han observado resultados conflictivos entre los ensayos y algunas cohortes como la nuestra siguen sin estar claros y probablemente varios factores, incluida la heterogeneidad de las poblaciones de los estudios, el tiempo de seguimiento y el diseño del estudio observacional podrían explicar en parte estos hallazgos. Para el presente estudio, las principales limitaciones fueron tamaño muestral pequeño, estudio unicéntrico y el diseño observacional retrospectivo que podrían haber introducido sesgos no controlados.

En conclusión, DTG y EVG/c demostraron una alta eficacia tanto en pacientes naïve como en pacientes tratados previamente. Sin embargo, se ha observado un porcentaje de suspensiones debido a reacciones adversas inesperadamente más alto que las descritas en ensayos clínicos, especialmente por efectos adversos neuropsiquiátricos. Más concretamente DTG, especialmente en su uso concomitante con abacavir, se ha identificado como una de las causas que da lugar a interrupciones debido a efectos adversos neuropsiquiátricos. La razón subyacente que puede explicar la interacción potencial entre abacavir y dolutegravir en la práctica clínica real merece un trabajo de investigación más amplio, ya que varios estudios en vida real han concluido que existe un riesgo mayor de efectos adversos neuropsiquiátricos que dan lugar a la suspensión del tratamiento.

Las diferencias entre los pacientes tratados con DTG y EVG/c deben interpretarse con cautela, ya que este es un estudio observacional retrospectivo y, por lo tanto, ambas poblaciones no son comparables.

Estos hallazgos deberían considerarse en el contexto de vida real cuando se utiliza EVG/c y DTG.

7.2 Discusión Estudio II: Respuesta inicial al tratamiento en pacientes infectados por el subtipo F del VIH que han iniciado tratamiento antirretroviral basado en inhibidores de la integrasa

Previamente ya habíamos descrito una peor respuesta al TAR entre los pacientes con infección por VIH subtipo F comparado con los infectados con variantes subtipo B en semana 24, 48 e incluso 96, estando la mayoría de los pacientes expuestos a regímenes basados en ITINN o IP [Pernas *et al.* 2015]. En este estudio, el objetivo era evaluar la respuesta al tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por el subtipo F expuestos a INI. El estudio demostró que esta respuesta deficiente al TAR en subtipos F también se observó en 114 pacientes infectados por VIH que recibieron regímenes basados en INI en los últimos 2 años. Sin embargo, en este caso, las diferencias en los porcentajes de pacientes que alcanzaron viremia suprimida entre subtipo B y F, fue solo estadísticamente significativa en semana 12 y 24 (75% vs. 25% y 95% vs. 59.1%, respectivamente), sugiriendo una respuesta virológica más lenta en subtipo F. Estos hallazgos podrían sugerir que las terapias basadas en INI podrían ser más efectivas en pacientes infectados con subtipo F que los ITINN o los IP. Sin embargo, son necesarios estudios prospectivos y controlados para confirmarlo.

Las razones que podrían explicar estos hallazgos son todavía desconocidas. La menor respuesta virológica se podría explicar en parte por la presencia de polimorfismos naturales que confieren resistencia a antirretrovirales específicos o adherencia baja a los antirretrovirales en el grupo de pacientes subtipo F. Sin embargo, previamente a este estudio, ya habíamos descrito que la presencia de polimorfismos asociados con la susceptibilidad reducida a estos fármacos no explica la peor respuesta virológica observada entre los pacientes con subtipo F [Pernas *et al.* 2015]. Por otra parte, no se encontraron diferencias en los porcentajes de adherencia entre pacientes infectados por subtipo B y F en el estudio actual, teniendo en cuenta registros de farmacia (ajustado por visitas perdidas) (98.4% vs. 97.8%, respectivamente). Aunque se ha descrito baja adherencia entre algunas minorías étnicas en los Estados Unidos [Larios *et al.* 2009], ninguno de los pacientes infectados con el subtipo F tenía un origen latino. Por lo tanto,

estas diferencias raciales no explicarían la peor respuesta virológica observada en los pacientes con infección por variantes subtipo F.

Curiosamente, todos los latinos incluidos en el estudio estaban infectados por subtipo B y procedían de Venezuela (27.4%), Colombia (18.2%), República Dominicana (18.2%), Perú (18.2%), Cuba (9.0%) y 9.0% tenían un origen latino de país desconocido. Además, alrededor de la mitad de los latinos incluidos en el estudio, adquirieron la infección por VIH en España.

Algunos estudios ya han descrito que los polimorfismos naturales en la región de la integrasa que pueden influir en la barrera genética para el desarrollo de resistencias o conducir a la selección de una ruta específica de resistencia, son más frecuentes entre los subtipos no-B del VIH-1 que entre subtipos B [Han *et al.* 2016; Garrido *et al.* 2011]. Sin embargo, no hay evidencia hasta la fecha de que variaciones genéticas naturales en la integrasa del VIH-1 afecte a la respuesta clínica de los INI actualmente disponibles [Passaes *et al.* 2009; Rockstroh *et al.* 2011; Sierra *et al.* 2011; Llibre *et al.* 2015]. Como la prevalencia general del subtipo F representa menos del 1% de las infecciones por VIH-1 en todo el mundo, es probable que esta variante esté poco representada en los ensayos clínicos. Por lo tanto, será necesario comprobar la susceptibilidad de las variantes subtipo F a los INI actualmente utilizados.

En el estudio realizado, no se observaron diferencias significativas en la prevalencia de polimorfismos asociados con resistencia a INI dentro de las secuencias de integrasa analizadas. De hecho, en ninguna de las secuencias de integrasa obtenidas de las variantes subtipo F se observaron mutaciones asociadas con la resistencia al INI. Solo 2 pacientes infectados con subtipo B presentaban la mutación T97A. Esta es una mutación accesoria polimórfica con efectos mínimos en la susceptibilidad de los INI, pero en combinación con otras mutaciones de resistencia (por ejemplo Y143C/R) reduce la susceptibilidad a elvitegravir y raltegravir. Además, el 60.7% de los participantes en el estudio subtipo F fueron tratados con INI con baja barrera genética al desarrollo de resistencias (raltegravir y elvitegravir) y no se observó ningún fallo virológico a la semana 48 o selección de sustituciones asociadas a resistencia.

Es de destacar que se observó también una menor recuperación de CD4 después de 48 semanas de tratamiento, con recuentos de CD4 significativamente más altos entre los pacientes con subtipo B en comparación con los subtipos F después de 36 y 48 semanas (703.3 vs. 302.7 y 766.1 vs. 425.2, respectivamente). Los participantes del estudio del subtipo F tuvieron recuentos de células CD4 significativamente más bajos en el momento del diagnóstico, nadir de CD4 numéricamente más bajos y también de CD4 al inicio del TAR. Estos dos últimos no alcanzaron significación estadística, probablemente debido al bajo número de participantes en el estudio con subtipo F. De hecho, una mayor proporción de ellos tenía enfermedades definitorias de SIDA al inicio del TAR (12.5% vs. 39.9%, respectivamente; $P=0.002$). Estas características podrían explicar, en parte, esta menor recuperación de CD4 después del inicio del TAR en comparación con los pacientes infectados con subtipo B. Por lo tanto, los participantes del estudio infectados con variantes del subtipo F tenían una infección por VIH significativamente más avanzada en el momento del diagnóstico. Si esto refleja una progresión más rápida de la infección por VIH con subtipo F vs. B, o un diagnóstico posterior en estos participantes del estudio debido a otros factores desconocidos, merece una investigación más detallada. De manera similar, la recuperación de células CD4 dañadas podría ser simplemente un reflejo del recuento de células CD4 más bajo al inicio de ART, o alternativamente podría relacionarse intrínsecamente con las características moleculares del subtipo F o la respuesta virológica más lenta observada con INI.

Estos hallazgos podrían tener implicaciones importantes en la prevención de la transmisión del VIH. Varios estudios han demostrado el alto valor preventivo de lograr niveles controlados de ARN del VIH (<50 copias/ml) en el tratamiento inicial en pacientes infectados por el VIH [Rodger *et al.* 2016; Lampe *et al.* 2016; Cohen *et al.* 2011]. Por lo tanto, dado que el TAR es una de las estrategias más exitosas para prevenir la transmisión del VIH, un retraso en la supresión de la viremia una vez que se ha iniciado el TAR puede aumentar el tiempo de riesgo de transmisión del VIH.

Además, estos datos resaltan las características específicas entre los pacientes infectados por el subtipo F del VIH, relacionados con un peor pronóstico clínico (es decir, niveles más altos de ARN del VIH y eventos relacionados con el SIDA, menor recuperación de CD4 después de iniciar TAR) en comparación con el subtipo B. Por lo tanto, identificar las características epidemiológicas específicas de los participantes del estudio infectados por el subtipo F podrían ayudar a diseñar estrategias de salud pública específicas para su diagnóstico precoz más temprano. La determinación del subtipo de VIH se debe recomendar para personas recién diagnosticadas con infección por VIH en nuestra área sanitaria para una optimización de su seguimiento clínico. De hecho, serían deseables estrategias específicas para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento para pacientes infectados con variantes del subtipo F.

El mecanismo molecular que podría explicar la mayor carga viral y los menores recuentos de células CD4 observados entre los pacientes con infección por subtipo F del VIH en comparación con los infectados por el subtipo B merece un estudio más detallado.

Las diferencias con respecto a la capacidad de replicación o fitness se han descrito entre los subtipos de VIH-1. Algunos estudios han sugerido que los aislados del subtipo F del VIH-1 pueden tener ligeramente mayor capacidad de replicación que la mayoría de los aislados del grupo M. Sin embargo, estos estudios se han realizado en un pequeño número de aislados del subtipo F, en función de la secuencia de genes específicos o factores genéticos (es decir, proteasa del VIH-1, repetición terminal larga) y no en todo el genoma viral.

Además, la presión inmunológica y el entorno del huésped también podrían tener un papel importante en la replicación viral y en la patogénesis de la infección para los diferentes subtipos virales [Poveda *et al.* 2008; Turk *et al.* 2006; van Opijnen *et al.* 2004; Rubio *et al.* 2014]. Por lo tanto, se requieren estudios adicionales que analicen los mecanismos virológicos e inmunológicos potenciales que podrían explicar la patogenicidad aumentada aparente de los subtipos F en comparación con los subtipos B.

Las principales limitaciones para este estudio son la existencia de diferencias basales significativas en las características asociadas con una peor respuesta al tratamiento, el pequeño tamaño de la muestra, y que se trata de un estudio realizado en un único centro que podría introducir sesgos no controlados.

Además, la inclusión de sólo aquellos pacientes que han iniciado TAR podría ser un sesgo potencial de selección de la población del estudio.

En resumen, el subtipo F sigue siendo el subtipo no B más prevalente entre las personas recién diagnosticadas de infección por VIH-1 en el noroeste de España. Por primera vez, hemos identificado un retraso significativo en la respuesta virológica inicial y una recuperación inmunitaria más deficiente asociada con el subtipo F en pacientes que inician un régimen basado en INI. De hecho, la presencia del subtipo F se identificó como el principal determinante de una respuesta virológica deficiente a los regímenes basados en INI. Estos resultados podrían tener implicaciones para la prevención de la transmisión del VIH, la respuesta virológica a la terapia antirretroviral y la recuperación inmunológica en esta población.

Por lo tanto, se requieren de estudios prospectivos adicionales para identificar las razones que subyacen en el diagnóstico tardío o una progresión más rápida de este subtipo, así como la respuesta inmunoviroológica retardada con regímenes que incluyen INI para implementar las mejores estrategias clínicas y de prevención para el seguimiento clínico de los pacientes con subtipo F.

7.3 Discusión Estudio III: El tratamiento con tenofovir alafenamida fumarato empeora el perfil lipídico de los pacientes infectados por el VIH en comparación con el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato, ambos coformulados con elvitegravir, cobicistat y emtricitabina

Este estudio proporciona la primera experiencia en la práctica clínica real con respecto a las alteraciones del perfil lipídico en pacientes tratados con EVG/c/FTC/TAF. Nuestros hallazgos muestran que esta combinación fija tuvo una influencia negativa en el perfil de lípidos después de 48 semanas de tratamiento, tanto en pacientes naïves como en pacientes pretratados. Este empeoramiento de los parámetros lipídicos no se ha observado durante el tratamiento con la combinación de EVG/c/FTC con tenofovir disoproxil fumarato. Estos resultados inesperados en el grupo de EVG/c/FTC/TAF muestran cómo varía el perfil de lípidos de los pacientes, proporcionando más datos de los que han sido publicados anteriormente en ensayos clínicos.

En los últimos tres años, varios estudios han comparado los regímenes de TDF con los de TAF en términos de eficacia y seguridad, algunos de ellos en combinación con EVG/c/FTC [Sax *et al.* 2015; Gallant *et al.* 2016; Arribas *et al.* 2017; Raffi *et al.* 2017; Mills *et al.* 2016; Sax *et al.* 2017]. En esos estudios tanto de pacientes naïve como pretratados que cambiaron a regímenes basados en TAF, el fármaco parece tener un efecto mínimo en el perfil lipídico. En los dos estudios ciegos y controlados en pacientes naïve [Sax *et al.* 2015; Arribas *et al.* 2017], se observaron mayores concentraciones de lípidos (TG, CT, HDL-C y LDL-C) en el grupo de EVG/c/FTC/TAF en comparación con el EVG/c/FTC/TDF grupo ($p < 0,001$) en la semana 48, y los autores relacionan esto con reducciones significativas en las concentraciones plasmáticas de TFV con TAF. Estos resultados son similares a lo que observamos en nuestros pacientes naïves cuando comparamos los dos grupos de tratamiento. Al igual que en los ensayos clínicos, tampoco encontramos diferencias en el cociente CT:HDL-C (asociada con riesgo de enfermedad cardiovascular) entre los grupos o en eventos cardiovasculares o cerebrovasculares, ni en la proporción de participantes que inician agentes modificadores de lípidos en pacientes naïves,

aunque la proporción en nuestro estudio (7.1%) fue mayor que en los ensayos clínicos (3.6%) para los pacientes que recibieron EVG/c/FTC/TAF.

Existen otros ensayos clínicos en los que TAF/FTC también se ha evaluado frente a TDF/FTC en pacientes naïve combinados con otros antirretrovirales diferentes a EVG / c [Sax *et al.* 2017; Mills *et al.* 2015]. Mills *et al.* observaron mayores incrementos en los parámetros de lípidos en ayunas (TG, CT, LDL-C y HDL-C) en el grupo TAF en comparación con el grupo de TDF en la semana 48, mientras que en el estudio de Sax *et al.*, los cambios en los lípidos en ayunas fueron similares entre los regímenes. No hubo diferencias en el cociente CT:HDL-C, eventos cardiovasculares relacionados con el tratamiento o en el número de participantes que comenzaron a tomar medicamentos hipolipemiantes durante el estudio. Sin embargo, en el estudio de Mills *et al.*, un porcentaje similar de estos fármacos se prescribió en el grupo TAF en comparación con el de nuestro estudio (6,8%).

Entre los pacientes pretratados, tanto en ensayos clínicos con EVG/c/FTC/TAF [Mills *et al.* 2016] como FTC/TAF combinados con otro tercer agente [Gallant *et al.* 2016; Raffi *et al.* 2017], los valores de lípidos aumentaron desde el inicio en el grupo de TAF mientras permanecieron estables en el grupo de TDF en las semanas 48 y 96; sin embargo, los autores concluyeron que los cambios medios en los valores de los lípidos eran mínimos desde un punto de vista clínico y que los cambios medios en el cociente CT:HDL-C eran similares [Gallant *et al.* 2016; Raffi *et al.* 2017] o mínimos [Mills *et al.* 2016]. Nuestros datos contrastan con los observados en los ensayos y destacan que los pacientes pretratados tuvieron un empeoramiento importante de su perfil de lípidos y un cambio significativo en los cocientes CT:HDL-C y LDL-C:HDL-C. Además, un alto porcentaje de pacientes en el grupo de EVG/c/FTC/TAF superó los valores por encima del rango normal de colesterol (40%) y LDL-C (30%) después de 48 semanas de tratamiento. Por esta razón también observamos en nuestro estudio que estos pacientes tenían un mayor porcentaje de prescripción de hipolipemiantes que el grupo de EVG/c/FTC/TDF (11.9% versus 4.7%, $p = 0.0468$), que también contrasta con lo que

se comunicó en los ensayos clínicos (4% en ambos grupos en uno de los estudios [Gallant *et al.* 2016], y FTC/TAF 7.2% versus FTC/TDF 6.4%, $p=0.76$ en el otro ensayo clínico [Raffi *et al.* 2017]. La frecuencia informada de eventos adversos cardiovasculares o relacionados con los lípidos fue similar entre los dos grupos, similar a lo que se observó en nuestro estudio.

En todos estos ensayos clínicos, los autores concluyen que las concentraciones más bajas de tenofovir en plasma de TAF en comparación con TDF, y el efecto hipolipemiante de tenofovir, pueden explicar los aumentos estadísticamente significativos en el perfil de lípidos en el grupo de TAF en comparación con el grupo de TDF. Se detalló en estos estudios que los cambios en los niveles de lípidos tenían una relevancia clínica mínima y no se consideraron efectos adversos del TAF, sino más bien un efecto de la ausencia de concentraciones plasmáticas elevadas de tenofovir. El tratamiento con TDF se ha asociado sistemáticamente con lípidos inferiores en comparación con otros regímenes en individuos naïve o con supresión virológica [Santos *et al.* 2015; Tungsiripat *et al.* 2010; Mills *et al.* 2016].

El cambio de TDF a TAF conduce a un aumento de los lípidos y, a la inversa, los parámetros de los lípidos mejoran cuando las personas VIH positivas cambian a TDF; de hecho, esto se observó en los seis pacientes que suspendieron EVG/c/FTC/TAF debido a la hiperlipidemia y regresaron a su tratamiento anterior, que se estaba basado en TDF. Agregar TDF a un régimen antirretroviral, disminuye el CT en 36,5 mg/dL y el LDL-C en 20 mg/dL [Tungsiripat *et al.* 2010]; en nuestro estudio se observaron incrementos muy similares cuando los pacientes pretratados cambiaron a EVG/c/FTC/TAF.

Todos los ensayos clínicos sugirieron que, aunque la seguridad general fue similar, EVG/c/FTC/TAF tuvo un perfil de seguridad renal y ósea favorable a largo plazo. Por estas razones, las guías clínicas recientes de tratamiento contra el VIH han reemplazado el TDF por TAF o han incluido ambos como parte de los regímenes iniciales recomendados, y han recomendado el uso de TAF o abacavir en pacientes que no pueden recibir TDF debido a una

disfunción renal u osteoporosis. Las recomendaciones en las guías clínicas apuntan a minimizar los factores de riesgo y el desarrollo de eventos renales y óseos en estos pacientes.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que aunque los ensayos clínicos llegaron a la conclusión de que los cambios desde el inicio en las concentraciones de lípidos en ayunas fueron generalmente similares entre los grupos y no se consideraron clínicamente relevantes, en la experiencia de la vida real observamos un aumento en los niveles de lípidos, un aumento significativo en CT:HDL-C (asociado con riesgo de enfermedad cardiovascular) y un aumento en la prescripción de hipolipemiantes, lo que podría dar lugar a un aumento en el riesgo cardiovascular. Estos datos también deberían ser evaluados cuando las guías de práctica clínica realicen recomendaciones, sobre todo sabiendo que la población con VIH es más susceptible al riesgo cardiovascular que la población general, y que el uso de TDF se ha relacionado con la reducción de los niveles de lípidos en pacientes con VIH en comparación con la utilización de otros ITIAN.

El uso de TDF se asoció de manera significativa con un menor riesgo de incidentes de insuficiencia cardíaca en una gran cohorte de pacientes infectados por el VIH que utilizaron antirretrovirales activamente entre 2002 y 2011 [Chen *et al.* 2017]. En comparación con los que nunca usaron TDF, los usuarios actuales de TDF y los pacientes cuyo régimen inicial incluía TDF tuvieron reducciones en el riesgo de insuficiencia cardíaca que oscilaron entre el 30% y el 50%. Uno de los mecanismos sugeridos por los autores para un posible efecto protector podría ser los efectos hipolipemiantes del TDF, que podrían crear una reducción potencialmente beneficiosa de la aterosclerosis y la posterior enfermedad de la arteria coronaria.

La enfermedad cardiovascular ya es un importante contribuyente a la morbilidad general y se ha convertido en una de las principales causas de muerte entre los pacientes infectados por el VIH en países con programas de tratamiento antirretroviral establecidos. En comparación con la población general, las personas que viven con el VIH tienen un riesgo 1.5 a 2 veces mayor de enfermedad cardiovascular [Zanetti *et al.* 2018; Chen *et al.* 2017; Currier JS,

2018; McGettrick *et al.* 2018; Levy *et al.* 2018]. Fontenla *et al.* estimaron que más de tres cuartos tenían un mínimo de un factor de riesgo cardiovascular [Fontela *et al.* 2018], siendo la dislipemia y el tabaquismo los más frecuentes, similar a lo que observamos en la población de nuestro estudio.

Se ha encontrado que fumar está asociado con un mayor riesgo de infarto de miocardio en la población infectada con VIH si se compara con la población general [Levy *et al.* 2018], y casi el 50% de nuestra población de estudio eran fumadores. La dislipemia se considera un factor de riesgo importante para la enfermedad cardiovascular. La prevalencia de dislipidemia en los estudios de cohorte de VIH de gran tamaño ha oscilado entre el 31% y el 81% según las diversas definiciones utilizadas para la dislipemia [Levy *et al.* 2018]. En nuestro estudio, más del 25% de los pacientes en ambos grupos tuvieron dislipemia basal, lo que contrasta significativamente con los valores a las 48 semanas en el grupo de EVG/c/FTC/TAF (63%).

Una cohorte prospectiva (Estudio de cohorte APROCO / COPILOTE [Ferry *et al.* 2009]) con una mediana de seguimiento de 7,3 años informó una incidencia más alta de eventos no relacionados con el SIDA que la relacionada con el tratamiento antirretroviral y eventos definitorios de SIDA (10,5, 3,6 y 2,6 por 100 años pacientes, respectivamente). Las infecciones bacterianas fueron los eventos más frecuentes no relacionados con el SIDA (23,4%), seguidos de los tumores malignos no definitorios de SIDA y los eventos cardiovasculares (ambos 9.5%). Según los datos de esta cohorte, la tasa de pacientes con eventos cardiovasculares fue mayor que la de los pacientes que experimentaron eventos clínicos de TAR.

Como se esperaba, los pacientes con VIH en nuestro estudio con más factores de riesgo y una edad más alta tenían más probabilidades de recibir una nueva prescripción hipolipemiente, como se ha visto en otros estudios [Levy *et al.* 2018]. Sorprendentemente, en el grupo de EVG/c/FTC/TAF, parece que ni la edad ni el número de factores de riesgo cardiovascular influyeron en la prescripción de fármacos hipolipemiantes, pero sí el cociente CT:HDL-C; de hecho, esto implica que incluso los pacientes jóvenes o aquellos con pocos factores

de riesgo de enfermedad cardiovascular recibirán estos fármacos hipolipemiantes si hay una elevación de los valores del cociente TC: HDL-C.

Los fármacos hipolipemiantes, y las estatinas en particular, tampoco están libres de efectos adversos. El efecto adverso más común es la miotoxicidad, que está presente en aproximadamente el 10-25% de los pacientes que reciben tratamiento, pero comúnmente se asocia con debilidad muscular, aumento de las enzimas hepáticas y un proceso acelerado de diabetes mellitus [Lichtenstein *et al.* 2015]. Por lo tanto, las estatinas deben ser prescritas con precaución; esto también es importante porque pueden presentar interacción farmacológica con el tratamiento antirretroviral. También se debe tener en cuenta que, aunque se prescriben estatinas, existen barreras para el control exitoso de la dislipemia, como puede ser la falta de adherencia, los efectos secundarios percibidos de los medicamentos, la polifarmacia, el coste de las estatinas, las relaciones médico/paciente y la sobrestimación del efecto del control dietético [Morillo-Verdugo *et al.* 2018; Levy *et al.* 2018; Jiménez Galán *et al.* 2016]. Alrededor del 40% de los pacientes en nuestro estudio no eran adherentes al tratamiento hipolipemiante; por lo tanto, podría haber un problema derivado de no lograr el éxito terapéutico, que es necesario si el paciente tiene niveles elevados de lípidos.

Varios factores probablemente pueden explicar los resultados contradictorios observados entre los ensayos y nuestros datos. Aquellos que podrían explicar parcialmente estos hallazgos son la población de mayor edad en nuestro estudio (46 años) en comparación con la de los ensayos clínicos [Sax *et al.* 2015; Sax *et al.* 2017; Mills *et al.* 2015] (31-35 años) y el diseño de investigación observacional. Aunque hubo diferencias entre los grupos en dos variables basales, una de ellas, el origen étnico, se consideró en el análisis univariado de los factores de riesgo para la prescripción hipolipemiante, y los resultados revelaron que no tuvo influencia. El mayor porcentaje de ARN-VIH basal <50 copias/ml observada en el grupo de EVG/c/FTC/TAF podría reflejar una mayor adherencia al tratamiento antirretroviral, lo que podría tener un impacto en los valores de lípidos en semana 48. Sin embargo, dado que no se

observaron diferencias entre los grupos en el perfil lipídico basal, el impacto de estas diferencias basales en los valores de lípidos en semana 48, si existe, debería ser muy bajo. La principal limitación del estudio fue la falta de información sobre el manejo de la dislipemia mediante el uso de modificaciones en el estilo de vida, como los cambios en la dieta y el ejercicio; de hecho, esto puede explicar por qué a algunos pacientes no se les prescribieron medicamentos hipolipemiantes. Otras limitaciones incluyeron el tamaño pequeño de la muestra, la naturaleza del centro único del estudio y el diseño observacional retrospectivo, que podría haber introducido sesgos no controlados.

En resumen, en este estudio, los niveles de lípidos aumentaron desde el inicio en el grupo de EVG/c/FTC/TAF mientras se mantuvieron estables en el grupo de EVG/c/FTC/TDF después de 48 semanas de tratamiento, tanto en pacientes naïve como en pacientes pretratados. Como resultado, un mayor porcentaje de pacientes tuvieron niveles de lípidos fuera del rango y fue necesaria la prescripción de fármacos hipolipemiantes en el grupo de EVG/c/FTC/TAF. La edad y un mayor número de factores de riesgo cardiovascular fueron factores predictivos de la prescripción de medicamentos hipolipemiantes para toda la población del estudio. Sin embargo, para los pacientes en el grupo de EVG/c/FTC/TAF, la media del cociente CT:HDL-C en las primeras 48 semanas de tratamiento fue el factor predictivo del inicio de un fármaco hipolipemiante, independientemente de la edad y los factores de riesgo cardiovascular de paciente.

En comparación con EVG/c/FTC/TDF, EVG/c/FTC/TAF parecía tener las ventajas de mejorar los parámetros renales y óseos según los ensayos clínicos. El significado clínico de este cambio observado en los niveles de lípidos no está claro, pero es necesario tenerlo en cuenta, ya que el envejecimiento de los pacientes infectados por el VIH que reciben TAR se asocia con una alta prevalencia de comorbilidades y factores de riesgo que requieren un seguimiento cuidadoso, y un control adecuado de las enfermedades crónicas, así como los factores de riesgo

de estas enfermedades. Esta observación requiere una exploración robusta en estudios adecuadamente diseñados y cohortes con más pacientes.

CONCLUSIONES

Conclusiones

1. Los inhibidores de la integrasa DTG y EVG/c demostraron una alta eficacia tanto en pacientes naïve (90.9% en ambos tratamientos) como en pacientes pretratados (92.6% y 95.9% respectivamente) a las 48 semanas de tratamiento.
2. En los pacientes que inician DTG y EVG/c se observó un porcentaje de suspensiones debido a reacciones adversas inesperadamente más alto que las descritas en ensayos clínicos (10.2% en el grupo de DTG y 4.5% en el de EVG/c), especialmente por efectos adversos neuropsiquiátricos en el caso de DTG (70.4%) y por molestias gastrointestinales en el caso de EVG/c (50.0%).
3. En las suspensiones de TAR por eventos neuropsiquiátricos, se identificaron como factores de riesgo independientes el recibir tratamiento con DTG [HR 5.906 (IC 95% 1.954-17.846), p=0.002] y especialmente la administración de la combinación ABC/3TC/DTG [HR 4.380 (IC 95% 1.348-14.233), p=0.014].
4. El subtipo F es el subtipo no B más prevalente entre las personas recién diagnosticadas de infección por VIH-1 que comienzan tratamiento con INI en nuestra área sanitaria (27.2%).
5. En los pacientes infectados por el subtipo F del VIH y que inician un régimen basado en INI se ha identificado un retraso significativo en la respuesta virológica inicial en comparación con los pacientes infectados por el subtipo B, tanto en semana 12 (25.0% vs. 75.0%) como en semana 24 (59.1% vs. 95.0%). El subtipo F se asoció de manera independiente con la respuesta virológica en la semana 24 [OR 11.8 (95% IC 1.1–119.9); p=0.037].

6. En los pacientes naïve y pretratados que inician tratamiento antirretroviral con EVG/c/FTC/TAF se ha observado un empeoramiento en todos los parámetros del perfil lipídico después de 48 semanas de tratamiento, mientras se mantienen estables en el grupo de EVG/c/FTC/TDF. En consecuencia, un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de EVG/c/FTC/TAF tienen niveles de lípidos por encima del rango normal (63.1% CT, 56.2% LDL-C), siendo precisa la prescripción de fármacos hipolipemiantes (11.9%).

7. En los pacientes tratados con EVG/c/FTC/TAF y EVG/c/FTC/TDF la edad y el número de factores de riesgo cardiovascular son factores predictivos de la prescripción de medicamentos hipolipemiantes [OR 1.66 (95% CI 1.01–2.72); $p=0.043$].

8. En el grupo de EVG/c/FTC/TAF, la media del cociente CT:HDL-C en las primeras 48 semanas de tratamiento es el factor predictivo del inicio de un fármaco hipolipemiente [OR 1.6 (95% CI 1.12–2.52); $p=0.011$], independientemente de la edad y el número de factores de riesgo cardiovascular del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Amaral AG, Oliveira IB, Carneiro DC, Alcantara LC, Monteiro-Cunha JP. An overview of the molecular and epidemiological features of HIV-1 infection in two major cities of Bahia state, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2017;112(6):411-418.
- Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología / Centro Nacional de Epidemiología -ISCIII. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2017: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. 2018. Último acceso: 15 de Noviembre de 2018. Disponible en: https://www.msrebs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/InformeVIH_SIDA_2018_21112018.pdf.
- Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, Dejesus E, Gazzard B, Campo RE, Chen SS, McColl D, Holmes CB, Enejosa J, Toole JJ, Cheng AK. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47(1):74-78.
- Arribas JR, Thompson M, Sax PE, Haas B, McDonald C, Wohl DA, DeJesus E, Clarke AE, Guo S, Wang H, Callebaut C, Plummer A, Cheng A, Das M, McCallister S. Brief Report: Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;75(2):211-218.
- Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Daugey C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;220(4599):868-71.
- Blackard JT, Cohen DE, Mayer KH. Human immunodeficiency virus superinfection and recombination: current state of knowledge and potential clinical consequences. *Clin Infect Dis* 2002;34(8):1108-14.
- Bonfanti P, Madeddu G, Gulminetti R, Squillace N, Orofino G, Vitiello P, Rusconi S, Celesia BM, Maggi P, Ricci E; CISAI Study group. Discontinuation of treatment and adverse events in an Italian cohort of patients on dolutegravir. *AIDS* 2017;31(3):455-457.
- Borghetti A, Baldin G, Capetti A, Sterrantino G, Rusconi S, Latini A, Giacometti A, Madeddu G, Picarelli C, De Marco R, Cossu MV, Lagi F, Cauda R, De Luca A, Di Giambenedetto S; Odoacre Study Group. Efficacy and tolerability of dolutegravir and two nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors in HIV-1-positive, virologically suppressed patients. *AIDS* 2017;31(3):457-459.
- Brand D, Moreau A, Cazein F, Lot F, Pillonel J, Brunet S, Thierry D, Le Vu S, Plantier JC, Semaille C, Barin F. Characteristics of patients recently infected with HIV-1 non-B subtypes in France: a nested study within the mandatory notification system for new HIV diagnoses. *J Clin Microbiol* 2014;52(11):4010-6.
- Cahn P, Kaplan R, Sax PE, Squires K, Molina JM, Avihingsanon A, Ratanasuwan W, Rojas E, Rassool M, Bloch M, Vandekerckhove L, Ruane P, Yazdanpanah Y, Katlama C, Xu X, Rodgers A, East

- L, Wenning L, Rawlins S, Homony B, Sklar P, Nguyen BY, Leavitt R, Teppler H; ONCEMRK Study Group. Raltegravir 1200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2017;4(11):e486-e494.
- Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, Richmond G, Buendia CB, Fourie J, Ramgopal M, Hagins D, Felizarta F, Madruga J, Reuter T, Newman T, Small CB, Lombaard J, Grinsztejn B, Dorey D, Underwood M, Griffith S, Min S. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 2013;382(9893):700-8.
- Castagna A, Maggiolo F, Penco G, Wright D, Mills A, Grossberg R, Molina JM, Chas J, Durant J, Moreno S, Doroana M, Ait-Khaled M, Huang J, Min S, Song I, Vavro C, Nichols G, Yeo JM; VIKING-3 Study Group. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *J Infect Dis* 2014;210(3):354-62.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *JAMA* 1993;269(6):729-30.
- Chen R, Scherzer R, Hsue PY, Jotwani V, Estrella MM, Horberg MA, Grunfeld C, Shlipak MG. Association of Tenofovir Use With Risk of Incident Heart Failure in HIV-Infected Patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6(4):1-11.
- Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, Pokrovskiy V, Fehr J, Ortiz R, Saag M, Harris J, Brennan C, Fujiwara T, Min S; ING114915 Study Team. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014;383(9936):2222-31.
- Cohen C, Elion R, Ruane P, Shamblaw D, DeJesus E, Rashbaum B, Chuck SL, Yale K, Liu HC, Warren DR, Ramanathan S, Kearney BP. Randomized, phase 2 evaluation of two single-tablet regimens elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for the initial treatment of HIV infection. *AIDS* 2011;25(6):F7-12.
- Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, Hakim JG, Kumwenda J, Grinsztejn B, Pilotto JH, Godbole SV, Mehendale S, Chariyalertsak S, Santos BR, Mayer KH, Hoffman IF, Eshleman SH, Piwowar-Manning E, Wang L, Makhema J, Mills LA, de Bruyn G, Sanne I, Eron J, Gallant J, Havlir D, Swindells S, Ribaud H, Elharrar V, Burns D, Taha TE, Nielsen-Saines K, Celentano D, Essex M, Fleming TR; HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011;365(6):493-505.
- Crane HM, Grunfeld C, Willig JH, Mugavero MJ, Van Rompaey S, Moore R, Rodriguez B, Feldman BJ, Lederman MM, Saag MS, Kitahata MM. Impact of NRTIs on lipid levels among a large HIV-infected cohort initiating antiretroviral therapy in clinical care. *AIDS* 2011;25(2):185-195.

- Currier, JS. Management of Long-Term Complications of HIV Disease: Focus on Cardiovascular Disease. *Top Antivir Med* 2018;25(4):133-137.
- De Boer MG, van den Berk GE, van Holten N, Oryszczyn JE, Dorama W, Moha DA, Brinkman K. Intolerance of dolutegravir-containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice. *AIDS* 2016;30(18):2831-2834.
- De Luca A, Cozzi-Lepri A, Perno CF, Balotta C, Di Giambenedetto S, Poggio A, Pagano G, Tositti G, Piscopo R, Del Forno A, Chiodo F, Magnani G, d'Arminio Monforte A; ICoNA drug resistance study group; ICoNA study group. Variability in the interpretation of transmitted genotypic HIV-1 drug resistance and prediction of virological outcomes of the initial HAART by distinct systems. *Antivir Ther* 2004;9(5):743-52.
- DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, Wei X, Yale K, Szwarcberg J, White K, Cheng AK, Kearney BP; GS-236-0103 Study Team. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated FTC and TDF for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379(9835):2429-2438.
- Department of Energy's National Nuclear Security Administration. National Institutes of Health, DHHS. HIV databases Operated by Los Alamos National Security, LLC, for the U.S. 2018. Último acceso: 15 de Noviembre de 2018. Disponible en: <https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/CRFs/CRFs.html>.
- Division of AIDS National Institute of Allergy and Infectious Diseases National Institutes of Health US Department of Health and Human Services. Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events Version 2.0 November 2014. Último acceso: 17 de octubre de 2018. Disponible en: https://rsc.tech-res.com/docs/default-source/safety/daids_ae_grading_table_v2_nov2014.pdf.
- Emerman M, Malim MH. HIV-1 regulatory/accessory genes: keys to unraveling viral and host cell biology. *Science* 1998;280(5371):1880-4.
- Engelman A, Cherepanov P. Retroviral Integrase Structure and DNA Recombination Mechanism. *Microbiol Spectr* 2014;2(6):1-22.
- Eron JJ, Orkin C, Gallant J, Molina JM, Negredo E, Antinori A, Mills A, Reynes J, Van Landuyt E, Lathouwers E, Hufkens V, Jezorwski J, Vanveggel S, Opsomer M; AMBER study group. A week-48 randomized phase-3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naive HIV-1 patients. *AIDS* 2018;32(11):1431-1442.
- European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2018 – 2017 data. 2018. Último acceso: 15 de Noviembre de 2018. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/hiv-aids-surveillance-in-europe-2018.pdf>.
- Fernández Lisón LC, Vázquez Domínguez B, Rodríguez Gómez FJ, Hevia Alonso A, Pujol de la Llave E. Use study of tenofovir DF in highly active anti-retroviral therapy. *An Med Interna* 2006;23(12):573-576.
- Ferry T, Raffi F, Collin-Filleul F, Dupon M, Dellamonica P, Waldner A, Strady C, Chêne G, Leport C, Moing VL; ANRS CO8 (APROCO-COPILOTE) Study Group. Uncontrolled viral replication

- as a risk factor for non-AIDS severe clinical events in HIV-infected patients on long-term antiretroviral therapy: APROCO/COPILOTE (ANRS CO8) cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51(4):407-415.
- Fontela C, Castilla J, Juanbeltz R, Martínez-Baz I, Rivero M, O'Leary A, Larrea N, San Miguel R. Comorbidities and cardiovascular risk factors in an aged cohort of HIV-infected patients on antiretroviral treatment in a Spanish hospital in 2016. *Postgrad Med* 2018;130(3):317-324.
- Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczar D, Tebas P, Girard PM, Brar I, Daar ES, Wohl D, Rockstroh J, Wei X, Custodio J, White K, Martin H, Cheng A, Quirk E. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390(10107):2063-2072.
- Gallant JE, Daar ES, Raffi F, Brinson C, Ruane P, DeJesus E, Johnson M, Clumeck N, Osiyemi O, Ward D, Morales-Ramirez J, Yan M, Abram ME, Plummer A, Cheng AK, Rhee MS. Efficacy and safety of TAF versus TDF given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV* 2016;3(4):e158-65.
- Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, Coakley DF, Lu B, Toole JJ, Cheng AK; 903 Study Group. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004;292(2):191-201.
- Gallo RC, Sliski A, Wong-Staal F. Origin of human T-cell leukaemia-lymphoma virus. *Lancet* 1983;2(8356):962-3.
- García F, Pérez-Cachafeiro S, Guillot V, Alvarez M, Pérez-Romero P, Pérez-Elías MJ, Viciano I, Blanco JR, López-Dieguez M, de Mendoza C; Cohort of the Spanish AIDS Research Network (CoRIS). Transmission of HIV drug resistance and non-B subtype distribution in the Spanish cohort of antiretroviral treatment naïve HIV-infected individuals (CoRIS). *Antiviral Res* 2011;91(2):150-3.
- Garrido C, Soriano V, Geretti AM, Zahonero N, Garcia S, Booth C, Gutierrez F, Viciano I, de Mendoza C. Resistance associated mutations to dolutegravir (S/GSK1349572) in HIV-infected patients: impact of HIV subtypes and prior raltegravir experience. *Antiviral Res* 2011;90(3):164-7.
- Gili S, Grosso Marra W, D'Ascenzo F, Lonni E, Calcagno A, Cannillo M, Ballocca F, Cerrato E, Pianelli M, Barbero U, Mancone M, DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Omedè P, Montefusco A, Bonora S, Gasparini M, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Gaita F. Comparative safety and efficacy of statins for primary prevention in human immunodeficiency virus-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2016;37(48):3600-3609.
- Han YS, Mesplède T, Wainberg MA. Differences among HIV-1 subtypes in drug resistance against integrase inhibitors. *Infect Genet Evol* 2016;46:286-291.

- Hazuda, DJ. HIV integrase as a target for antiretroviral therapy. *Curr Opin HIV AIDS* 2012;7(5):383-9.
- Hemelaar J, Gouws E, Ghys PD, Osmanov S; WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation and Characterisation. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000-2007. *AIDS* 2011;25(5):679-89.
- Hill A, Hughes SL, Gotham D, Pozniak AL. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety? *J Virus Erad* 2018;4(2):72-79.
- Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, Kolb M, Wolf E, Stellbrink HJ, Wyen C. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Med* 2017;18(1):56-63.
- Hu WS, Hughes SH. HIV-1 reverse transcription. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(10):a006882.
- Ingale KB, Bhatia MS. HIV-1 integrase inhibitors: a review of their chemical development. *Antivir Chem Chemother* 2011;22(3):95-105.
- INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, Avihingsanon A, Cooper DA, Fätkenheuer G, Llibre JM, Molina JM, Munderi P, Schechter M, Wood R, Klingman KL, Collins S, Lane HC, Phillips AN, Neaton JD. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015;373(9):795-807.
- Jiménez Galán R, Montes Escalante IM, Morillo Verdugo R. Influence of pharmacotherapy complexity on compliance with the therapeutic objectives for HIV+ patients on antiretroviral treatment concomitant with therapy for dyslipidemia. *INCOFAR Project. Farm Hosp* 2016;40(2):90-96.
- Karpas, A. Human retroviruses in leukaemia and AIDS: reflections on their discovery, biology and epidemiology. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2004;79(4):911-33.
- Lampe FC; Antiretrovirals, Sexual Transmission Risk and Attitudes (ASTRA) Study Group. Sexual behaviour among people with HIV according to self-reported antiretroviral treatment and viral load status. *AIDS* 2016;30(11):1745-59.
- Larios SE, Davis JN, Gallo LC, Heinrich J, Talavera G. Concerns about stigma, social support and quality of life in low-income HIV-positive Hispanics. *Ethn Dis* 2009;19(1):65-70.
- Lataillade M, Kozal MJ. The hunt for HIV-1 integrase inhibitors. *AIDS Patient Care STDS* 2006;20(7):489-501.
- Lefkowitz EJ, Dempsey DM, Hendrickson RC, Orton RJ, Siddell SG, Smith DB. Virus taxonomy: the database of the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Nucleic Acids Res* 2018;46(D1):D708-D717.
- Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, Kuritzkes DR, Sagar M, Brown TT, Cohn SE, McComsey GA, Aweeka F, Fichtenbaum CJ, Presti RM, Koletar SL, Haas DW, Patterson KB, Benson CA, Baugh BP, Leavitt RY, Rooney JF, Seekins D, Currier JS. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med* 2014;161(7):461-71.

- Levy ME, Greenberg AE, Magnus M, Younes N, Castel A, on behalf of the DC Cohort Executive Committee. Evaluation of Statin Eligibility, Prescribing Practices, and Therapeutic Responses Using ATP III, ACC/AHA, and NLA Dyslipidemia Treatment Guidelines in a Large Urban Cohort of HIV-Infected Outpatients. *AIDS Patient Care STDs* 2018;32(2):58-69.
- Levy, JA. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Microbiological reviews* 1993;57:183-189.
- Lichtenstein KA, Hart RL, Wood KC, Bozzette S, Buchacz K, Brooks JT; HIV Outpatient Study Investigators. Statin Use Is Associated With Incident Diabetes Mellitus Among Patients in the HIV Outpatient Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;69(3):306-311.
- Llibre JM, Esteve A, Miro JM, Mateo G, Curran A, Podzamczar D, Riera M, Homar F, Force L. Discontinuation of DTG, EVG/c, and RAL due to toxicity in a prospective cohort. Abstract 651. CROI 2017. Seattle.
- Llibre JM, Pulido F, García F, García Deltoro M, Blanco JL, Delgado R. Genetic barrier to resistance for dolutegravir. *AIDS Rev* 2015;17(1):56-64.
- Luft LM, Gill MJ, Church DL. HIV-1 viral diversity and its implications for viral load testing: review of current platforms. *Int J Infect Dis* 2011;15(10):e661-70.
- Maggi P, Di Biagio A, Rusconi S, Cicalini S, D'Abbraccio M, d'Ettorre G, Martinelli C, Nunnari G, Sighinolfi L, Spagnuolo V, Squillace N. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):551.
- McGettrick P, Barco EA, Mallon PWG. Ageing with HIV. *Healthcare* 2018;6(1):pii:E17.
- McGettrick PMC, Mallon PWG. HIV and cardiovascular disease: defining the unmeasured risk. *Lancet HIV* 2018;5(6):e267-e269.
- Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E, Elion R, Cavassini M, Madruga JV, Brunetta J, Shambraw D, DeJesus E, Orkin C, Wohl DA, Brar I, Stephens JL, Girard PM, Huhn G, Plummer A, Liu YP, Cheng AK, McCallister S; GS-US-292-0109 team. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2016;16(1):43-52.
- Mills A, Crofoot G Jr, McDonald C, Shalit P, Flamm JA, Gathe J Jr, Scribner A, Shambraw D, Saag M, Cao H, Martin H, Das M, Thomas A, Liu HC, Yan M, Callebaut C, Custodio J, Cheng A, McCallister S. Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate in the First Protease Inhibitor-Based Single-Tablet Regimen for Initial HIV-1 Therapy: A Randomized Phase 2 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;69(4):439-45.
- Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, Kulagin V, Givens N, de Oliveira CF, Brennan C; FLAMINGO study team. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV* 2015;2(4):e127-36.

- Monge S, Guillot V, Alvarez M, Chueca N, Stella N, Peña A, Delgado R, Córdoba J, Aguilera A, Vidal C, García F; CoRIS. Clinically relevant transmitted drug resistance to first line antiretroviral drugs and implications for recommendations. *PLoS One* 2014;9(3):e90710.
- Morillo-Verdugo R, Blanco Ramos JR, Abdel-Kader Martín L, Álvarez de Sotomayor M. The challenge of aging and pharmacotherapeutic complexity in the HIV + patient. *Farm Hosp* 2018;42(3):120-127.
- Neogi U, Häggblom A, Santacatterina M, Bratt G, Gisslén M, Albert J, Sonnerborg A. Temporal trends in the Swedish HIV-1 epidemic: increase in non-B subtypes and recombinant forms over three decades. *PLoS One* 2014;9(6):e99390.
- Orrell C, Hagins DP, Belonosova E, Porteiro N, Walmsley S, Falcó V, Man CY, Aylott A, Buchanan AM, Wynne B, Vavro C, Aboud M, Smith KY; ARIA study team. Fixed-dose combination dolutegravir, abacavir, and lamivudine vs ritonavir-boosted atazanavir plus TDF and FTC in previously untreated women with HIV-1 infection(ARIA):week 48 results from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3b study. *Lancet HIV* 2017;4(12):e536-e546.
- Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA y Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el VIH. 2018. Último acceso: 17 de Octubre de 2018. Disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida_TAR_adultos_v3-1.pdf.
- Panel Members of European AIDS Clinical Society (EACS). European Guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe version 9.1. 2018. Último acceso: 17 de octubre de 2018. Disponible en: http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. Last updated October 25, 2018. Último acceso: 25 de Octubre de 2018. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.
- Passaes CB, Guimarães ML, Fernandez SL, Lorete Rdos S, Teixeira SL, Fernandez JC, Morgado MG. Lack of primary mutations associated with integrase inhibitors among HIV-1 subtypes B, C, and F circulating in Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;(51)1:7-12.
- Peñañiel J, de Lazzari E, Padilla M, Rojas J, Gonzalez-Cordon A, Blanco JL, Blanch J, Marcos MA, Lonca M, Martinez-Rebollar M, Laguno M, Tricas A, Rodriguez A, Mallolas J, Gatell JM, Martinez E. Tolerability of integrase inhibitors in a real-life setting. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(6):1752-1759.
- Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996;271(5255):1582-6.
- Pernas B, Grandal M, Mena A, Castro-Iglesias A, Cañizares A, Wyles DL, López-Calvo S, Pérttega S, Rodríguez-Osorio I, Pedreira JD, Poveda E. High prevalence of subtype F in newly diagnosed HIV-1 persons in northwest Spain and evidence for impaired treatment response. *AIDS* 2014;28(12):1837-40.

- Pernas B, Mena A, Cañizares A, Grandal M, Castro-Iglesias A, Pértega S, Pedreira JD, Poveda E. Trends on epidemiological, virological, and clinical features among newly diagnosed HIV-1 persons in Northwest Spain over the last 10 years. *J Med Virol* 2015;87(8):1319-26.
- Pommier Y, Johnson AA, Marchand C. Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4(3):236-48.
- Poveda E, de Mendoza C, Parkin N, Choe S, García-Gasco P, Corral A, Soriano V. Evidence for different susceptibility to tipranavir and darunavir in patients infected with distinct HIV-1 subtypes. *AIDS* 2008;22(5):611-6.
- Quinones-Mateu ME, Arts EJ. Recombination in HIV-1: update and implications. *Aids Rev* 1999;1(2):89-100.
- Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, Baril JG, Domingo P, Brennan C, Almond S, Min S; extended SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13(11):927-35.
- Raffi F, Orkin C, Clarke A, Slama L, Gallant J, Daar E, Henry K, Santana-Bagur J, Stein DK, Bellos N, Scarsella A, Yan M, Abram ME, Cheng A, Rhee MS. Long-Term (96-Week) Efficacy and Safety After Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide in HIV-Infected, Virologically Suppressed Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;75:226–231.
- Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, Bloch M, Podzamczar D, Pokrovsky V, Pulido F, Almond S, Margolis D, Brennan C, Min S, SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013;381(9868):735-43.
- Robertson DL, Anderson JP, Bradac JA, Carr JK, Foley B, Funkhouser RK, Gao F, Hahn BH, Kalish ML, Kuiken C, Learn GH, Leitner T, McCutchan F, Osmanov S, Peeters M, Pieniazek D, Salminen M, Sharp PM, Wolinsky S, Korber B. HIV-1 nomenclature proposal. *Science* 2000;288(5463):55-6.
- Robertson DL, Sharp PM, McCutchan FE, Hahn BH. Recombination in HIV-1. *Nature* 1995;374:124– 6.
- Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, Rodgers AJ, Walker ML, Miller M, DiNubile MJ, Nguyen BY, Teppler H, Leavitt R, Sklar P; STARTMRK Investigators. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;63(1):77-85.
- Rockstroh JK, Teppler H, Zhao J, Sklar P, Miller MD, Harvey CM, Strohmaier KM, Leavitt RY, Nguyen BY. Clinical efficacy of raltegravir against B and non-B subtype HIV-1 in phase III clinical studies. *AIDS* 2011;25(11):1365-9.
- Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, Corbelli GM, Estrada V, Geretti AM, Beloukas A, Asboe D, Viciano P, Gutiérrez F, Clotet B, Pradier C, Gerstoft J,

- Weber R, Westling K, Wandeler G, Prins JM, Rieger A, Stoeckle M, Kümmerle T, Bini T, Ammassari A, Gilson R, Krznaric I, Ristola M, Zangerle R, Handberg P, Antela A, Allan S, Phillips AN, Lundgren J; PARTNER Study Group. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA* 2016;316(2):171-81.
- Rubio AE, Abraha A, Carpenter CA, Troyer RM, Reyes-Rodríguez ÁL, Salomon H, Arts EJ, Tebit DM. Similar replicative fitness is shared by the subtype B and unique BF recombinant HIV-1 isolates that dominate the epidemic in Argentina. *PLoS One* 2014;9(4):e92084.
- Santos JR, Saumoy M, Curran A, Bravo I, Llibre JM, Navarro J, Estany C, Podzamczar D, Ribera E, Negro E, Clotet B, Paredes R; Tenofovir/emtricitabine influence on Lipid metabolism (TULIP) Study Group. The lipid-lowering effect of tenofovir/emtricitabine: a randomized, crossover, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2015;61(3):403-408.
- Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, Gallant JE, Liu HC, Zhong L, Yale K, White K, Kearney BP, Szwarcberg J, Quirk E, Cheng AK; GS-US-236-0102 study team. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012;379(9835):2439-2448.
- Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink HJ, Antinori A, Workowski K, Slim J, Reynes J, Garner W, Custodio J, White K, SenGupta D, Cheng A, Quirk E. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390(10107):2073-2082.
- Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, Pozniak A, Thompson M, Podzamczar D, Molina JM, Oka S, Koenig E, Trottier B, Andrade-Villanueva J, Crofoot G, Custodio JM, Plummer A, Zhong L, Cao H, Martin H, Callebaut C, Cheng AK, Fordyce MW, McCallister S. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2015;385(9987):2606-15.
- Schauer G, Leuba S, Sluis-Cremer N. Biophysical Insights into the Inhibitory Mechanism of Non-Nucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors. *Biomolecules* 2013;3(4):889-904.
- Seelamgari A1, Maddukuri A, Berro R, de la Fuente C, Kehn K, Deng L, Dadgar S, Bottazzi ME, Ghedin E, Pumfery A, Kashanchi F. Role of viral regulatory and accessory proteins in HIV-1 replication. *Front Biosci* 2004;9:2388-413.
- Sierra S, Lübke N, Walter H, Schülter E, Reuter S, Fätkenheuer G, Bickel M, da Silva H, Kaiser R, Esser S; SnoB-Study group. The SnoB study: frequency of baseline raltegravir resistance mutations prevalence in different non-B subtypes. *Med Microbiol Immunol* 2011;200(4):225-32.
- Squires K, Kityo C, Hodder S, Johnson M, Voronin E, Hagins D, Avihingsanon A, Koenig E, Jiang S, White K, Cheng A, Szwarcberg J, Cao H. Integrase inhibitor versus protease inhibitor

- based regimen for HIV-1 infected women (WAVES): a randomised, controlled, double-blind, phase 3 study. *Lancet HIV* 2016;3(9):e410-e420.
- Squires K, Pozniak AL, Pierone G Jr, Steinhart CR, Berger D, Bellos NC, Becker SL, Wulfsohn M, Miller MD, Toole JJ, Coakley DF, Cheng A; Study 907 Team. Tenofovir disoproxil fumarate in nucleoside-resistant HIV-1 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2003;139(5):313-320.
- Taylor BS, Sobieszczyk ME, McCutchan FE, Hammer SM. The challenge of HIV-1 subtype diversity. *N Engl J Med* 2008;358(15):1590-602.
- TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015;373(9):808-22.
- Trottier B, Lake JE, Logue K, Brinson C, Santiago L, Brennan C, Koteff JA, Wynne B, Hopking J, Granier C, Aboud M. Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study. *Antivir Ther* 2017;22(4):295-305.
- Tungsiripat M, Kitch D, Glesby MJ, Gupta SK, Mellors JW, Moran L, Jones L, Alston-Smith B, Rooney JF, Aberg JA. A pilot study to determine the impact on dyslipidemia of adding tenofovir to stable background antiretroviral therapy: ACTG 5206. *AIDS* 2010;24(11):1781-4.
- Turk G, Carobene M, Monczor A, Rubio AE, Gómez-Carrillo M, Salomón H. Higher transactivation activity associated with LTR and Tat elements from HIV-1 BF intersubtype recombinant variants. *Retrovirology* 2006;3:14.
- UK Collaborative Group on HIV Drug Resistance. The increasing genetic diversity of HIV-1 in the UK, 2002–2010. *AIDS* 2014;28(5):773-80.
- Van Opijnen T, Jeeninga RE, Boerlijst MC, Pollakis GP, Zetterberg V, Salminen M, Berkhout B. Human immunodeficiency virus type 1 subtypes have a distinct long terminal repeat that determines the replication rate in a host-cell-specific manner. *J Virol* 2004;78(7):3675-83.
- Varmus H, Nathanson N. Science and the control of AIDS. *Science* 1998;280:1815.
- Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses MA, Kilby JM, Lutz T, Podzamczar D, Portilla J, Roth N, Wong D, Granier C, Wynne B, Pappa K. Brief Report: Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;70(5):515-9.
- Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, Hocqueloux L, Maggiolo F, Sandkovsky U, Granier C, Pappa K, Wynne B, Min S, Nichols G; SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013;369(19):1807-18.
- Wang H, Lu X, Yang X, Xu N. The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy Meta-analysis. *Medicine* 2016;95(41):e5146.

- Wensing AM, Calvez V, Günthard HF, Johnson VA, Paredes R, Pillay D, Shafer RW, Richman DD. 2017 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. *Top Antivir Med* 2017;24(4):132-133.
- WHO Data & Statistics. Último acceso: 19 de Nov 2018. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/data/en>.
- Wohl D, Oka S, Clumeck N, Clarke A, Brinson C, Stephens J, Tashima K, Arribas JR, Rashbaum B, Cheret A, Brunetta J, Mussini C, Tebas P, Sax PE, Cheng A, Zhong L, Callebaut C, Das M, Fordyce M; 92-01040111 and Study Team. GS-US-2. Brief Report: A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate, Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine for Initial HIV-1 Treatment: Week 96 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;72(1):58-64.
- Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, Mills A, Sax PE, Dejesus E, Zolopa A, Liu HC, Plummer A, White KL, Cheng AK, Rhee MS, Szwarcberg J; GS-US-236-0102 Study Team. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;65(3):e118-20.
- Yebra G, de Mulder M, Martín L, Rodríguez C, Labarga P, Viciano I, Berenguer J, Alemán MR, Pineda JA, García F, Holguín A; Cohort of the Spanish AIDS Research Network (CoRIS). Most HIV type 1 non-B infections in the Spanish cohort of antiretroviral treatment-naive HIV-infected patients (CoRIS) are due to recombinant viruses. *J Clin Microbiol* 2012;50(2):407-13.
- Zanetti HR, Roever L, Gonçalves A, Resende ES. Human Immunodeficiency Virus Infection, Antiretroviral Therapy, and Statin: a Clinical Update. *Curr Atheroscler Rep* 2018;20(2):9.

ANEXO 1. Publicaciones surgidas de esta tesis

Cid-Silva P, Llibre JM, Fernandez-Bargiela N, Margusino-Framiñan L, Balboa-Barreiro V, Pernas-Souto B, Martín-Herranz I, Castro-Iglesias Á, Poveda E. **Clinical Experience with the Integrase Inhibitors Dolutegravir and Elvitegravir in HIV-infected Patients: Efficacy, Safety and Tolerance.** Basic Clin Pharmacol Toxicol 2017;121(5):442–446. Doi: 10.1111/bcpt.12828

Cid-Silva P, Margusino-Framiñán L, Balboa-Barreiro V, Martín-Herranz I, Castro-Iglesias Á, Pernas-Souto B, Llibre JM, Poveda E. **Initial treatment response among HIV subtype F infected patients who started antiretroviral therapy based on integrase inhibitors.** AIDS 2018;32(1):121–125. Doi: 10.1097/QAD.0000000000001679

Cid-Silva P, Fernández-Bargiela N, Margusino-Framiñán L, Balboa-Barreiro V, Mena-De-Cea Á, López-Calvo S, Vázquez-Rodríguez P, Martín-Herranz I, Míguez-Rey E, Poveda-López E, Castro-Iglesias Á. **Treatment with tenofovir alafenamide fumarate worsens the lipid profile of HIV-infected patients versus treatment with tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine.** Basic Clin Pharmacol Toxicol 2018. Doi: 10.1111/bcpt.13161.

Cid-Silva P, Margusino-Framiñán L, Balboa-Barreiro V, Pernas-Souto B, Mena-De-Cea A, Martín-Herranz I, Castro-Iglesias A, Poveda E. **Late HIV diagnosis but earlier antiretroviral treatment initiation in Northwest Spain: impact of current treatment guidelines.** J Int Assoc Provid AIDS Care 2019. Doi: 10.1177/2325958218821940

ANEXO 2. Comunicaciones presentadas en congresos nacionales e internacionales

Cid Silva P, Fernández Bargiela N, Margusino Framiñán L, Balboa Barreiro V, Martín Herranz I, Castro Iglesias A, Poveda López E. **Evaluación de la experiencia clínica con dolutegravir y elvitegravir en pacientes VIH+: eficacia, seguridad y tolerancia.** En: VIII Congreso Nacional GeSIDA, San Sebastián 29 noviembre al 02 diciembre 2016. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34 (Espec Cong 3): 112.

Purificación Cid Silva, Noelia Fernández Bargiela, Luis Margusino Framiñán, Vanesa Balboa Barreiro, Isabel Martín Herranz, Ángeles Castro Iglesias, Eva Poveda López. **Evaluación de la experiencia clínica con dolutegravir y elvitegravir en pacientes VIH+: eficacia, seguridad y tolerancia.** En: XXI Congreso SEIMC, Málaga 11-13 mayo 2017. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35(Espec Cong 1):259.

Purificación Cid-Silva, Josep María Llibre, Noelia Fernández-Bargiela, Luis Margusino-Framiñán, Vanesa Balboa-Barreiro, Berta Pernas-Souto, Isabel Martín-Herranz, Ángeles Castro-Iglesias, Eva Poveda. **Experiencia clínica con los inhibidores de la integrasa dolutegravir y elvitegravir en pacientes VIH: eficacia, seguridad y tolerancia.** En: BiointegraSaúde 2017, Coruña 30 mayo 2017.

Pernas B, Tabernilla A, Balboa V, Grandal M, Cid P, Castro-Iglesias A, Mena A, Rodríguez-Osorio I, Poveda E. **Retraso significativo en alcanzar la supresión virológica en pacientes con infección por VIH-1 subtipo F versus subtipo B: impacto potencial en el riesgo de transmisión.** En: IX Congreso Nacional Gesida, Vigo 28 noviembre 2017. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35(Espec Cong 3):123.

Poveda E, Winner D, Joussef S, Pernas B, Aguilera A, Castro-Iglesias A, Mena A, Cid P, Quiñones-Mateu ME. **Characterization of subtype F HIV-1 strains from patients with initial poorer treatment response compared to HIV-1 subtype B strains.** En: IX Congreso Nacional Gesida, Vigo 28 noviembre 2017. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35(Espec Cong 3):72.

Cid-Silva P, Fernández-Bargiela N, Margusino-Framiñán L, Balboa-Barreiro V, Mena-De-Cea A, López-Calvo S, Vázquez-Rodríguez P, Castro-Iglesias A, Martín-Herranz I. **Alteraciones del perfil lipídico en pacientes VIH que realizan cambio de tratamiento antirretroviral a tenofovir alafenamida fumarato/emtricitabina/elvitegravir/cobicistat.** En: XXII Congreso SEIMC, Bilbao 24-26 mayo 2018. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018;36(especial congreso 1): 272.

Fernández Bargiela N, Giménez Arufe V, Fernández Oliveira C, Cid Silva P, Margusino Framiñán L, Martín Herranz I. **Evaluación de las alteraciones psiquiátricas en pacientes VIH a tratamiento con dolutegravir.** En: X Congreso Nacional Gesida, Madrid 6 noviembre 2018. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;36(Espec Cong 3):88

Cid Silva P, Fernández Bargiela N, Margusino Framiñán L, Balboa Barreiro V, Mena De Cea Á, Vázquez Rodríguez P, Castro Iglesias Á, Martín Herranz I. **Alteraciones del perfil lipídico en pacientes VIH a tratamiento con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina combinado con tenofovir alafenamida o disoproxilo.** En: 63 Congreso SEFH, Palma de Mallorca del 8 al 10 noviembre 2018. Libro de comunicaciones SEFH.

Cid P, Margusino L, Mena A, Sanclaudio A, Balboa V, Castro A, Rodríguez I, Pernas B, Tabernilla A, Pedreira J, Martín I, Poveda E. **When we have started antiretroviral therapy in the last 6 years? Impact of HIV treatment guidelines.** En: 14th European Meeting on HIV & Hepatitis 2016, Roma 25-27 Mayo 2016. *Reviews in Antiviral Therapy & Infectious Diseases.*